(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0083557
(43) 공개일자 2025년06월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61P 37/02* (2006.01)
C07D 221/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/437 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7015398
(22) 출원일자(국제) 2023년11월03일
심사청구일자 2025년05월12일
(85) 번역문제출일자 2025년05월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/078633
(87) 국제공개번호 WO 2024/107555
국제공개일자 2024년05월23일
(30) 우선권주장
63/425,442 2022년11월15일 미국(US)

(71) 출원인
일라이 릴리 앤드 캄파니
미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포레이트 센터
(72) 발명자
벨, 마이클
미국 42606-6288 인디애나 인디애나폴리스 피오 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
캘빈, 조엘
미국 42606-6288 인디애나 인디애나폴리스 피오 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장덕순, 김영

전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 **AHR 효능제**

(57) 요 약

본 개시내용은 특정 AHR 효능제 화합물, 그를 제조하는 방법, 및 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 면역-매개 질환, 예컨대 건선 및 아토피성 피부염을 치료하기 위해 상기 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

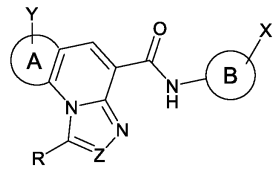
(52) CPC특허분류
A61K 31/506 (2013.01)
A61P 37/02 (2018.01)
C07D 221/04 (2013.01)
(72) 발명자
카슨, 셰릴
미국 42606-6288 인디애나 인디애나폴리스 피오 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
쇼비뉴-하인스, 레이시
미국 42606-6288 인디애나 인디애나폴리스 피오 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
클라크, 크리스천
미국 42606-6288 인디애나 인디애나폴리스 피오 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
도어시, 프랭크
미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피오 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
거너트, 더글라스
미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피오 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
그린, 스티븐
미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피오 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
맥밀런, 윌리엄
미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피오 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
나바로, 안토니오
미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피오 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
리조, 존
미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피오 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염:



여기서

고리 A는 5-원 또는 6-원 카르보사이클이고;

고리 B는 페닐, 또는 1 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴의 각각의 헤테로원자는 독립적으로 N, S 및 O로부터 선택되고;

R은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

X는 H, 할로, 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕실이고;

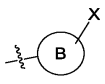
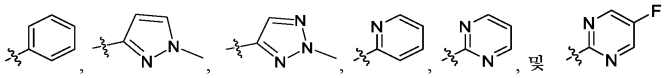
Y는 H, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{3-4} 시클로알킬이고, 여기서 C_{1-4} 알킬은 1급 또는 2급 알킬이고;

Z는 CH 또는 N이다.

청구항 2

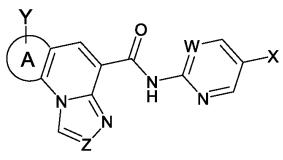
제1항에 있어서, R이 H인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제1항에 있어서,  가  로부터 선택되는 것인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염:



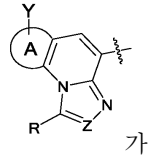
여기서

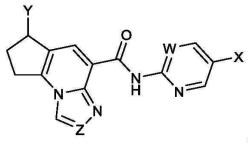
X는 H 또는 할로이고;

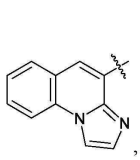
Y는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

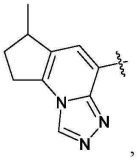
W는 CH 또는 N이다.

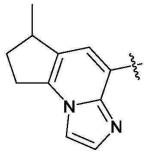
청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 

가 

, 

, 

, 및 

로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

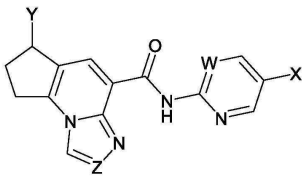
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 페닐인 화합물 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가  인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

제1항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염:



여기서

X는 H 또는 할로이고;

Y는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

W는 CH 또는 N이다.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 N인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 CH인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제4항 또는 제8항에 있어서, W가 N인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

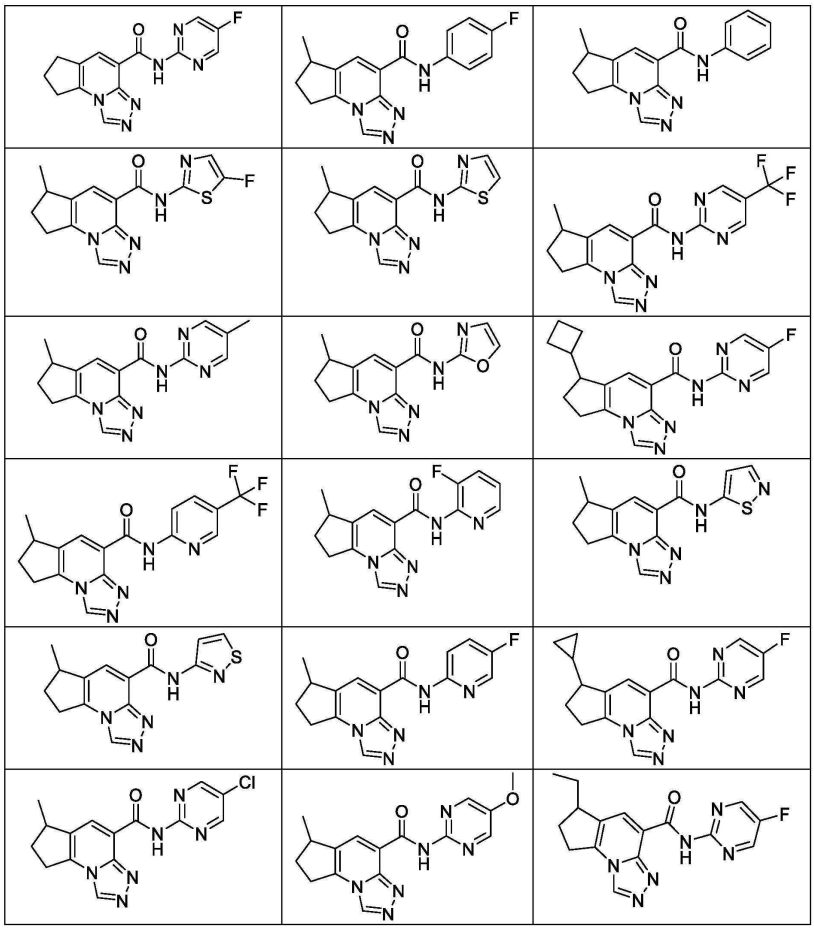
제1항, 제2항 및 제4항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, X가 F인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.

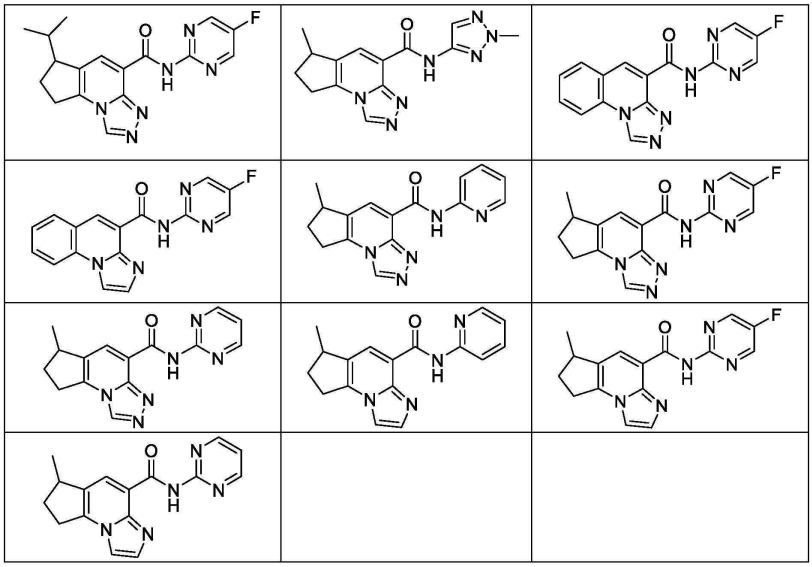
청구항 13

제1항 내지 제4항 및 제6항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 메틸인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

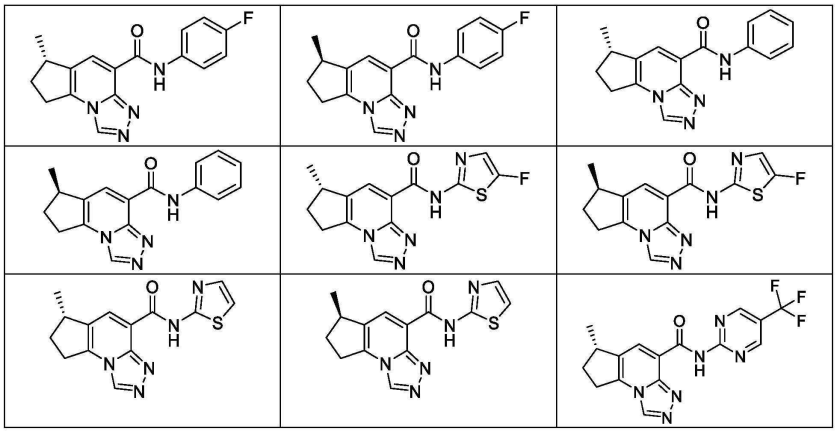
제1항에 있어서, 하기 표로부터 선택된 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.

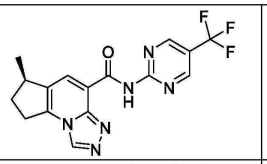
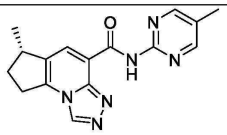
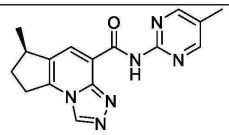
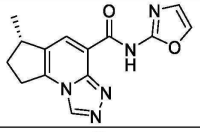
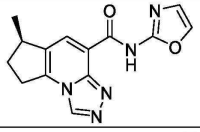
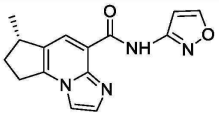
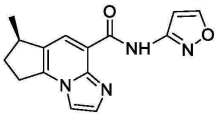
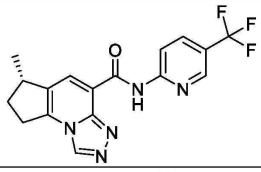
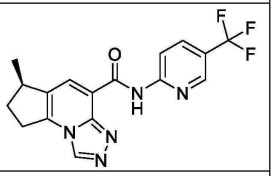
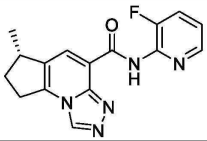
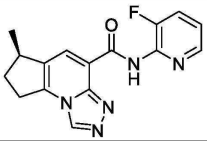
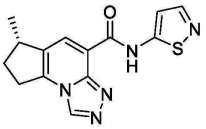
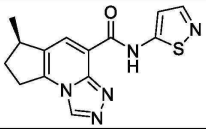
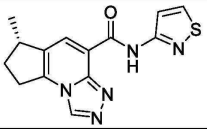
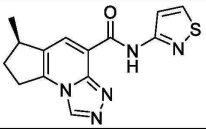
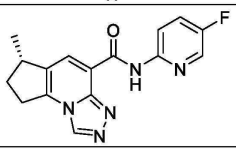
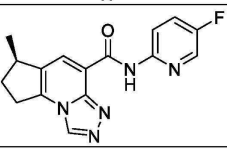
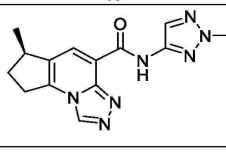
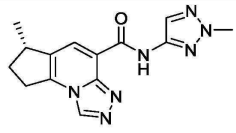
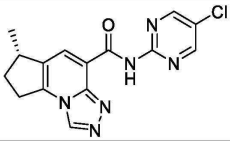
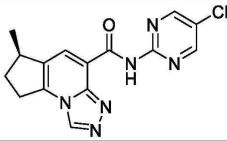


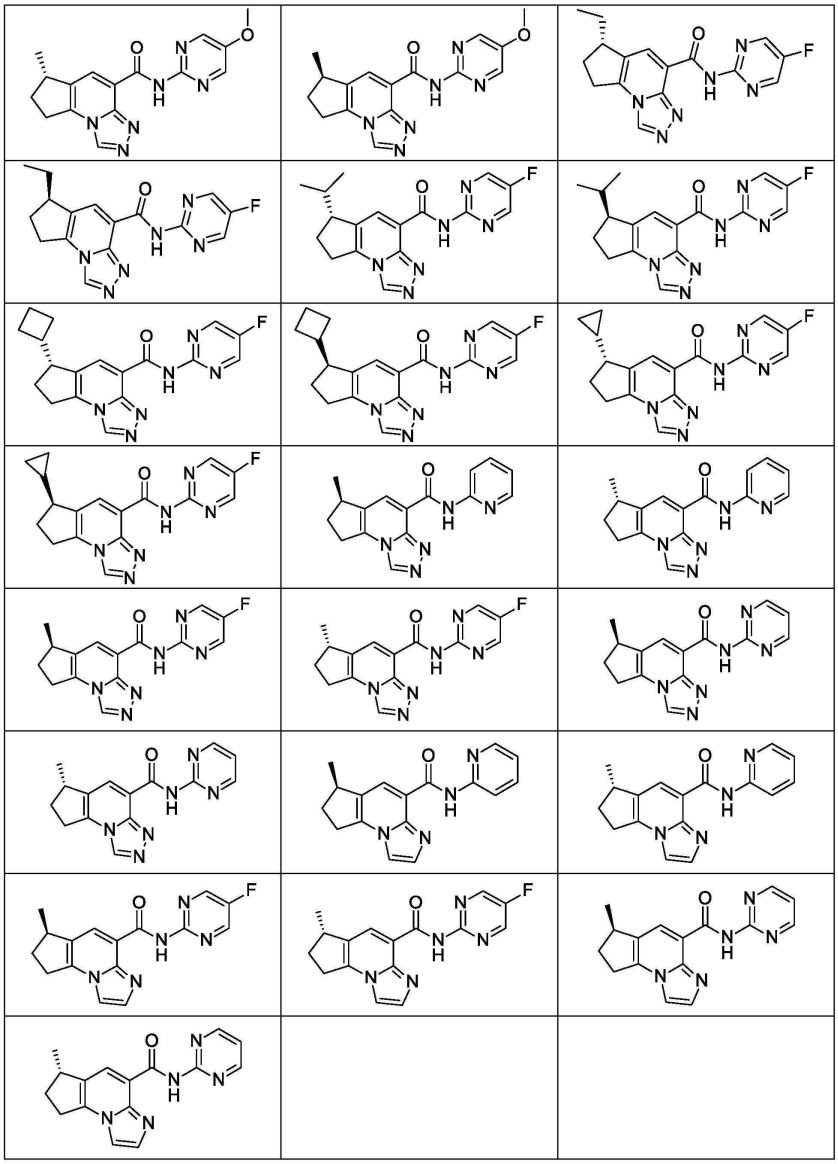


청구항 15

제1항에 있어서, 하기 표로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

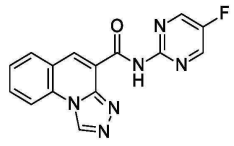




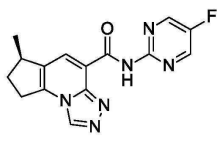
청구항 16

제1항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



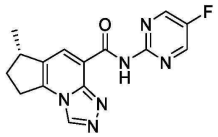
청구항 17

제1항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.



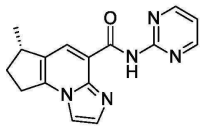
청구항 18

제1항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.



청구항 19

제1항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.



청구항 20

표 2, 2A 및 3으로부터 선택된 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 22

면역-매개 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서 면역-매개 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염, 또는 제21항에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 23

건선, 아토피성 피부염, 궤양성 결장염, 크론병, 이식편-대-숙주 질환, 류마티스 관절염 및 다발성 경화증으로부터 선택된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 건선, 아토피성 피부염, 궤양성 결장염, 크론병, 이식편-대-숙주 질환, 류마티스 관절염 및 다발성 경화증으로부터 선택된 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염, 또는 제21항에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 24

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에 사용하기 위한 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.

청구항 25

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 건선, 아토피성 피부염, 궤양성 결장염, 크론병, 이식편-대-숙주 질환, 류마티스 관절염 및 다발성 경화증으로부터 선택된 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.

청구항 26

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 건선을 치료하는 데 사용하기 위한 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 27

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 아토피성 피부염을 치료하는 데 사용하기 위한 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 28

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 궤양성 결장염을 치료하는 데 사용하기 위한 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 29

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 크론병을 치료하는 데 사용하기 위한 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 30

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 이식편-대-숙주 질환을 치료하는 데 사용하기 위한 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 31

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 류마티스 관절염을 치료하는 데 사용하기 위한 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 32

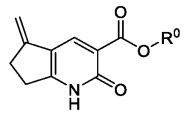
제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 다발성 경화증을 치료하는 데 사용하기 위한 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 33

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 전신 홍반성 루푸스 (SLE)를 치료하는 데 사용하기 위한 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 34

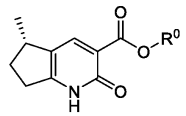
하기 화학식의 화합물 또는 그의 염:



여기서 R^0은 C_{1-3} 알킬이다.

청구항 35

하기 화학식의 화합물 또는 그의 염:

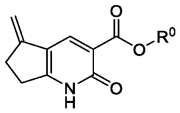


여기서 R^0은 C_{1-3} 알킬이다.

청구항 36

제35항의 화합물을 제조하는 방법으로서, 하기 화학식의 화합물을 제35항의 화합물을 제공하기에 충분한 조건

하에 분자 수소와 접촉시키는 것을 포함하는 방법.



발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시내용은 신규 AHR 효능제 화합물, 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 특정 면역-매개 질환을 치료하기 위해 상기 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

[0002] 본 개시내용은 아릴 탄화수소 수용체 (AHR)의 활성화를 통한 특정 면역-매개 질환 (IMD), 예를 들어 건선 및 아토피성 피부염의 치료 분야에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] IMD는 전세계 인구의 대략 4%에 영향을 미치는 광범위한 만성 및 쇠약성 염증성 상태를 포괄한다. 현재 이용가능한 치료의 효능이 제한적이고, 소분자 치료 옵션이 부족한 점을 고려할 때, IMD의 치료를 위한 대안적이고, 강력하고, 선택적이며, 보다 안전한 약물에 대한 필요가 상당히 충족되지 않고 있다.

[0004] AHR은 면역학적 기능의 많은 측면, 가장 두드러지게는 적응 면역 반응의 억제를 조절하는 전사 인자이다 (문헌 [Ehrlich et al., Curr. Opin. Toxicol., 2, 72-78(2017)]). 원형 AHR 효능제는 할로겐화 디벤조디옥신, 예컨대 2,3,7,8-테트라클로로디벤조디옥신 (TCDD), 트립토판 대사물, 예컨대 L-키누레닌, 빌리루빈 및 PGE2를 포함한다. AHR 효능제, 특히 TCDD에 대한 연구로부터의 결과는 면역 억제가 조절 T 세포 (Treg), TH17 세포 및 수지상 세포 (DC)의 AHR-유도된 발현의 결과로서 발생한다는 것을 제시한다 (문헌 [Rothhammer et al., Nat. Rev, Immunol., 19, 184-197(2019)]). TCDD는 여러 뮤린 모델에서의 IMD, 예컨대 제1형 당뇨병 (문헌 [Kerkvliet et al., Immunotherapy, 1, 539-547 (2009)]), 자가면역 뇌척수염 (문헌 [Quintana et al., Nature, 453, 65-71,(2008)]), 자가면역 포도막망막염 (문헌 [Zhang et al., Invest. Opthalmol. Vis. Sci., 51, 2109-2117 (2010)]), 염증성 장 질환 (문헌 [Takamura et al., Immunol. Cell. Biol., 88, 685-689(2010), Benson et al., Toxicol. Sci., 120, 68-78 (2011), Singh et al., PLoS One, 6(8), e23522 (2011)]), 뿐만 아니라 여러 이식 내성 모델 (문헌 [Pauly at al., Toxicol. Environ. Chem., 94, 1175-1187 (2012)]) 및 알레르기성 질환 (문헌 [Schulz et al., Toxicol. Sci., 123, 491-500 (2011), Li et al., PLoS One, 11, e0150551 (2016), Luebke et al., Toxicol. Sci., 62, 71-79 (2001)])의 예방에 효과적인 것으로 밝혀졌다.

[0005] AHR은 또한 폴리시클릭 방향족 탄화수소 (PAH) 및 다른 방향족 화합물 (예를 들어, 에스트로겐)의 대사를 촉매하는 CYP1A1, CYP1A2 및 CYP1B1의 발현을 조절한다. 일부 경우에 (예를 들어 벤조[a]피렌의 경우에) 이러한 대사는 반응성 종의 형성을 일으키지만, CYP 유도는 또한 PAH의 해독 및 대사 클리어런스에 중요한 것으로 여겨지며, 이는 생물활성화 및 DNA 부가물 형성의 가능성을 감소시킨다. 여러 시판 약물은 그의 FDA 승인 후에 AHR을 활성화시키는 것으로 밝혀졌지만 (따라서 CYP1A1, CYP1A2 및 CYP1B1을 상향조절함), 그의 장기간 사용은 디옥신-유사 독성과 연관되지 않는다 (문헌 [Ehrlich et al., Curr. Opin. Toxicol., 2, 72-78 (2017)]). 따라서, CYP 유도는 더 이상 요법에서 AHR 효능제의 채택에 대한 장벽으로 여겨지지 않는다 (문헌 [Ehrlich et al., Curr. Opin. Toxicol., 2, 72-78(2017)]).

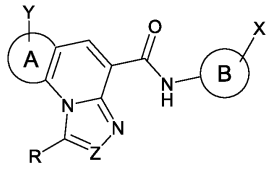
[0006] WO 2008/014307은 운데카프레닐 피로포스페이트 신타제의 억제제로서 특정 비시클릭 헤테로아릴 아미드를 개시한다. EP 0059698은 특정 헤테로시클릭 카르복스아미드, 이들 화합물을 함유하는 조성물 및 이들 조성물을 사용한 치료 방법을 개시한다.

[0007] 성인에서의 판상 건선의 국소 치료에 대해 지시된 아릴 탄화수소 수용체 효능제인 박테리아 스틸베노이드 DMVT-505 (VTAMA® (타피나로프)) 1% 크림은 미국 식품 의약품국 (FDA)에 의해 승인되었다. 그럼에도 불구하고, IMD의 치료를 위한 대안적인 신규 경구, 선택적 및/또는 강력한 AHR 효능제에 대한 필요가 남아있다. 본 개시내용은 AHR의 효능제인 특정 화합물을 제공한다.

발명의 내용

[0008] 따라서, 본 개시내용은, 예를 들어 하기 제시된 바와 같은 다양한 실시양태를 제공한다. 이후의 실시양태가 이전의 "실시양태 X"를 지칭하는 경우에, 이러한 언급은 또한 이러한 이후의 실시양태가 종속 실시양태로서 적절하게 해석될 수 없는 경우 (예를 들어 언급된 실시양태의 범주를 벗어나거나 부적절한 선행 기준을 가짐)가 아닌 한, "실시양태 XA", "실시양태 XB" 등에 대한 언급을 포함한다. 예를 들어, 하기 "실시양태 54"가 "실시양태 53"을 지칭하는 경우에, 이러한 언급은 또한 특히 "실시양태 53A", "실시양태 53B", "실시양태 53C", "실시양태 53D" 및 "실시양태 53E"에 대한 언급을 포함한다.

[0009] 실시양태 1A. 하기 화학식의 화합물 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염:

[0010] 

[0011] 여기서

[0012] 고리 A는 5-원 또는 6-원 카르보사이클이고;

[0013] 고리 B는 페닐, 또는 1 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴의 각각의 헤테로원자는 독립적으로 N, S 및 O로부터 선택되고;

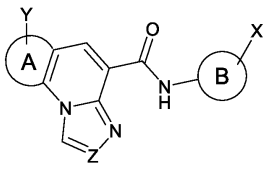
[0014] R은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0015] X는 H, 할로, 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕실이고;

[0016] Y는 H, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{3-4} 시클로알킬이고, 여기서 C_{1-4} 알킬은 1급 또는 2급 알킬이고;

[0017] Z는 CH 또는 N이다.

[0018] 실시양태 1. 하기 화학식의 화합물 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염:

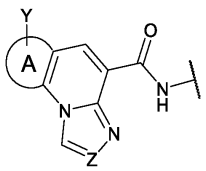
[0019] 

[0020] 여기서

[0021] 고리 A는 5-원 또는 6-원 카르보사이클이고;

[0022] 고리 B는 페닐, 또는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴의 각각의 헤테로원자는 독립적으로 N, S 및 O로부터 선택되고;

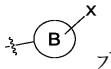
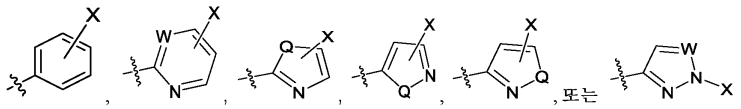
[0023] X는 H, 할로, 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕실이고, 여기서 알콕실 및



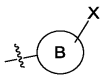
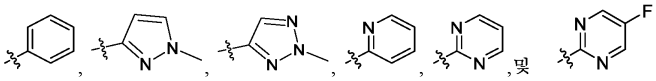
는 서로에 대해 메타- 또는 파라-이고;

[0024] Y는 H, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{3-4} 시클로알킬이고, 여기서 C_{1-4} 알킬은 1급 또는 2급 알킬이고;

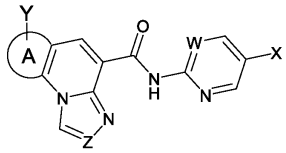
[0025] Z는 CH 또는 N이다.

[0026] 실시양태 2. 실시양태 1에 있어서,  가  이고,

[0027] 여기서 Q는 O 또는 S이고, W는 CH 또는 N인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.

[0028] 실시양태 3. 실시양태 1에 있어서,  가  로부터 선택되는 것인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.

[0029] 실시양태 4. 실시양태 1에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염:



[0030]

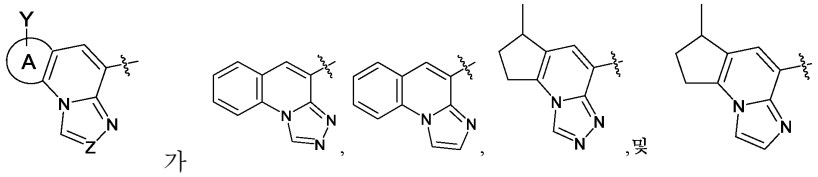
[0031] 여기서

[0032] X는 H 또는 할로이고;

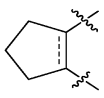
[0033] Y는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0034] W는 CH 또는 N이다.

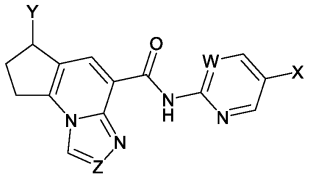
[0035] 실시양태 5. 실시양태 1-4 중 어느 하나에 있어서,

[0036]  가 로부터 선택되는 것인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.

[0037] 실시양태 6. 실시양태 1-4 중 어느 하나에 있어서, 고리 A가 페닐인 화합물 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.

[0038] 실시양태 7. 실시양태 1-4 중 어느 하나에 있어서, 고리 A가  인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.

[0039] 실시양태 8. 실시양태 1에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염:

[0040] 

[0041] 여기서

[0042] X는 H 또는 할로이고;

[0043] Y는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0044] W는 CH 또는 N이다.

[0045] 실시양태 9. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, Z가 N인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.

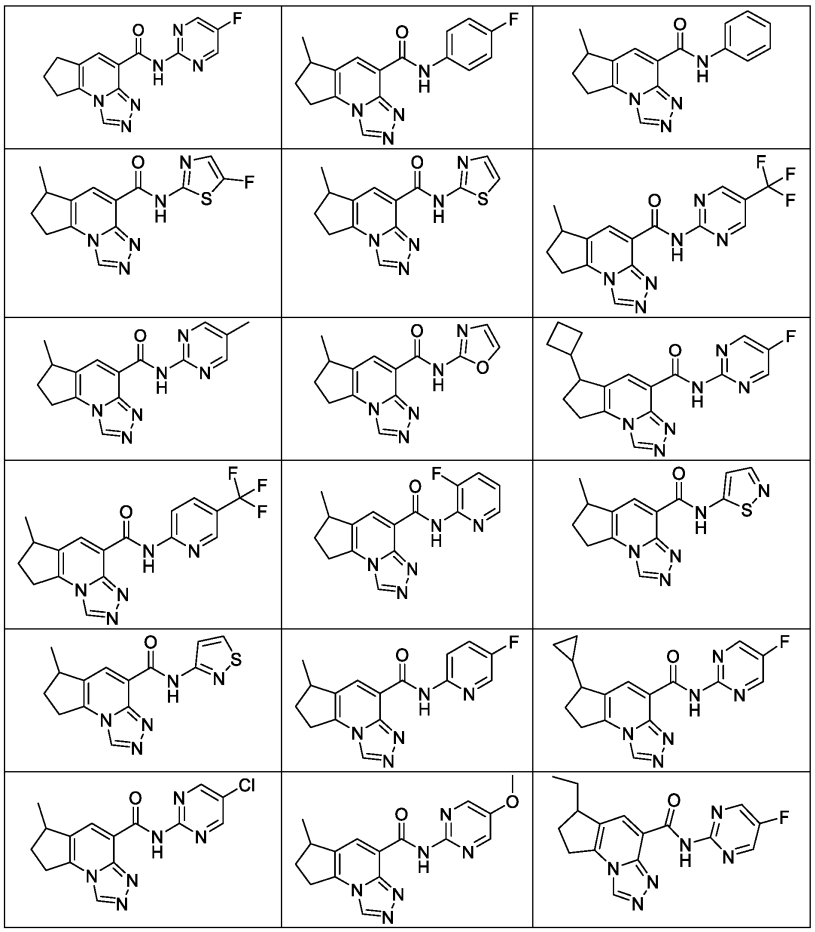
[0046] 실시양태 10. 실시양태 1-8 중 어느 하나에 있어서, Z가 CH인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.

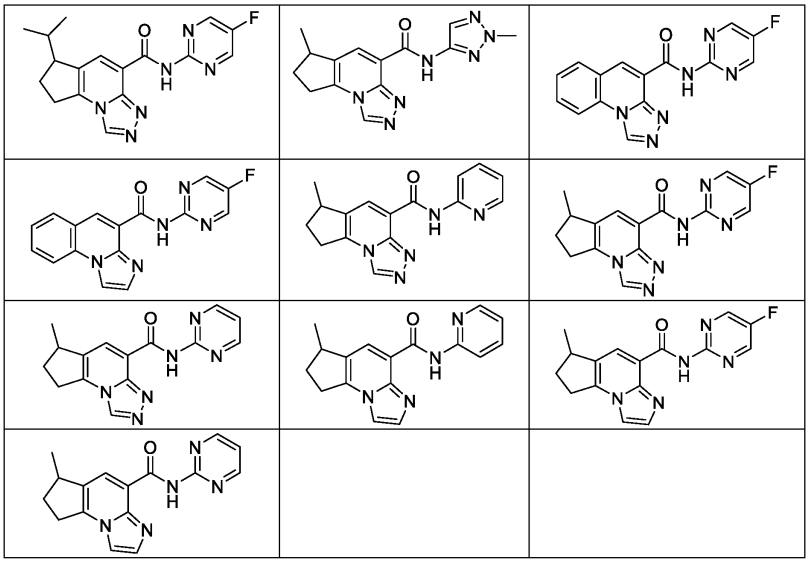
[0047] 실시양태 11. 실시양태 1-10 중 어느 하나에 있어서, W가 N인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.

[0048] 실시양태 12. 실시양태 1-11 중 어느 하나에 있어서, X가 F인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.

[0049] 실시양태 13. 실시양태 1-4 및 6-12 중 어느 하나에 있어서, Y가 메틸인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.

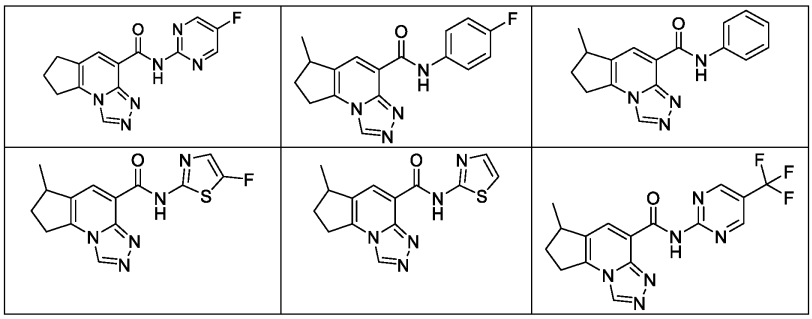
[0050] 실시양태 14. 하기 표로부터 선택된 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.

[0051] 



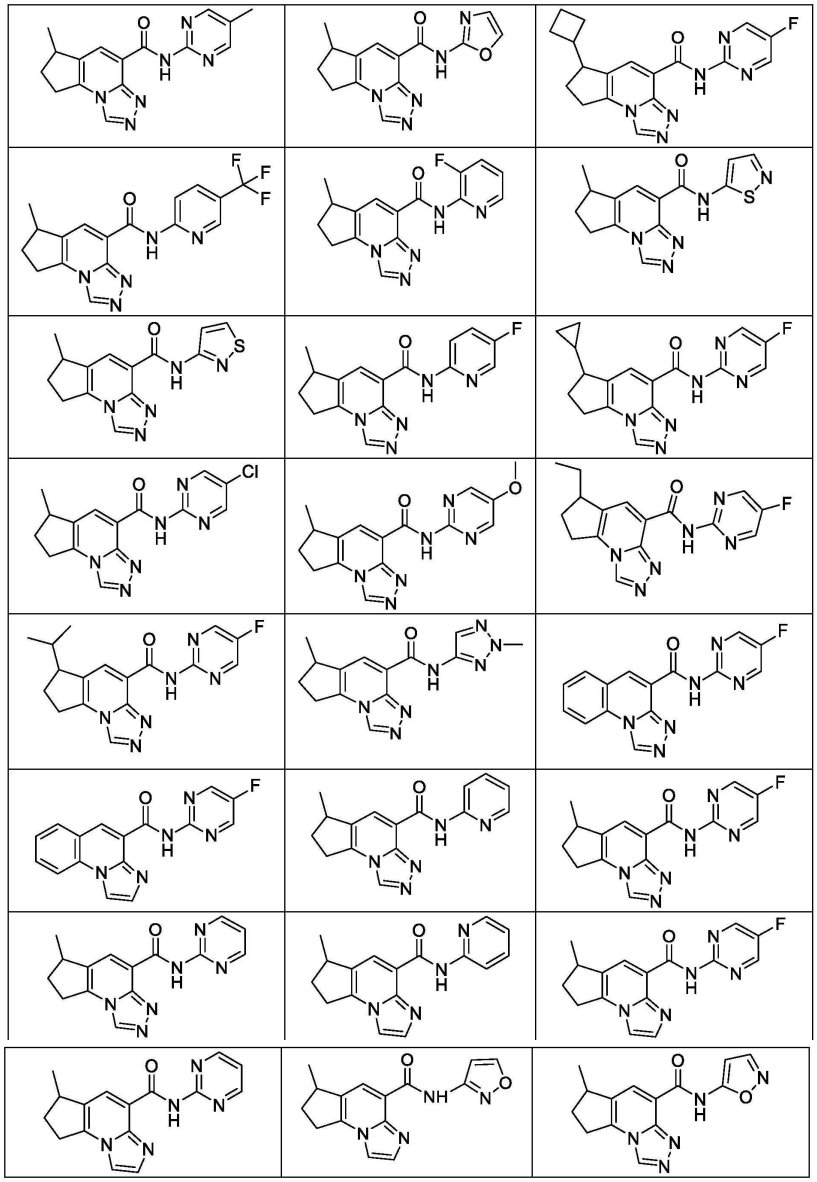
[0052]

[0053] 실시양태 14A. 하기 표로부터 선택된 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.



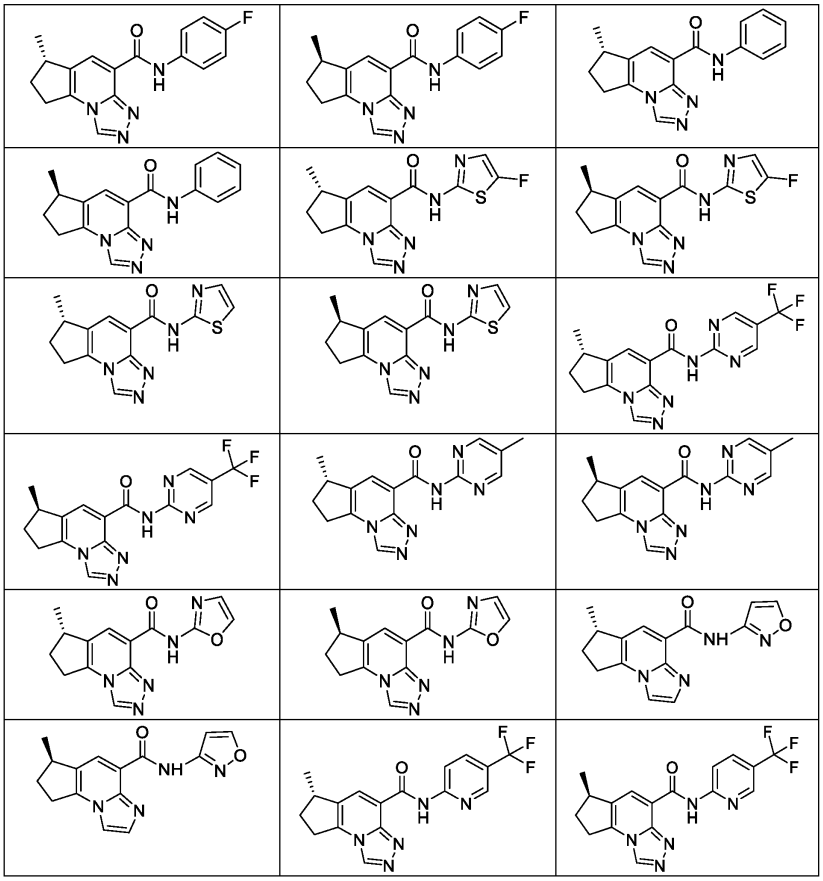
[0054]

[0055]

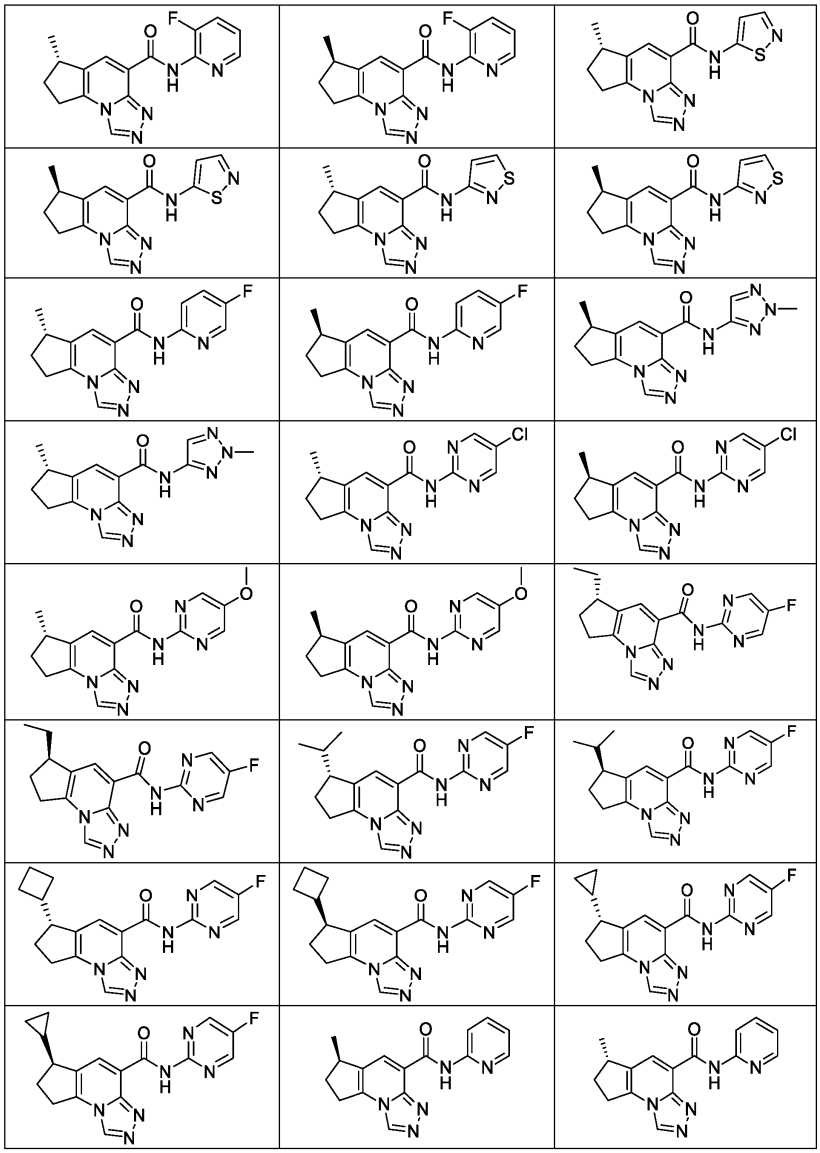


[0056] 실시양태 15. 하기 표로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

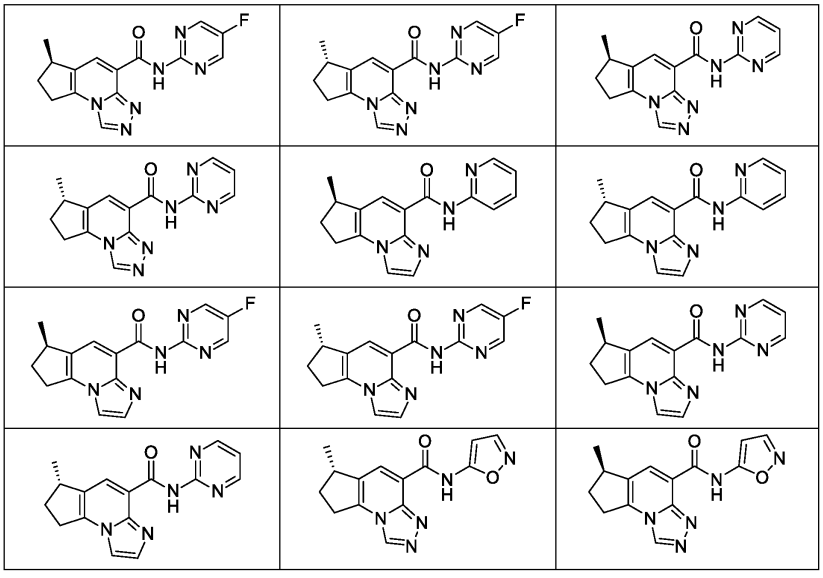
[0057]



[0058]

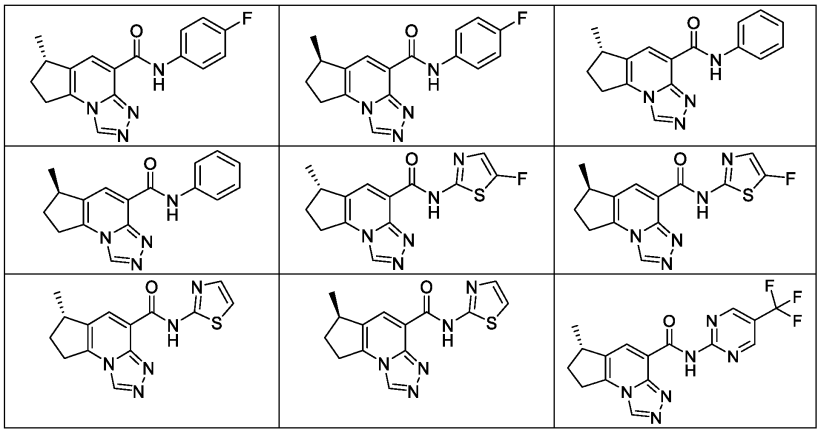


[0059]

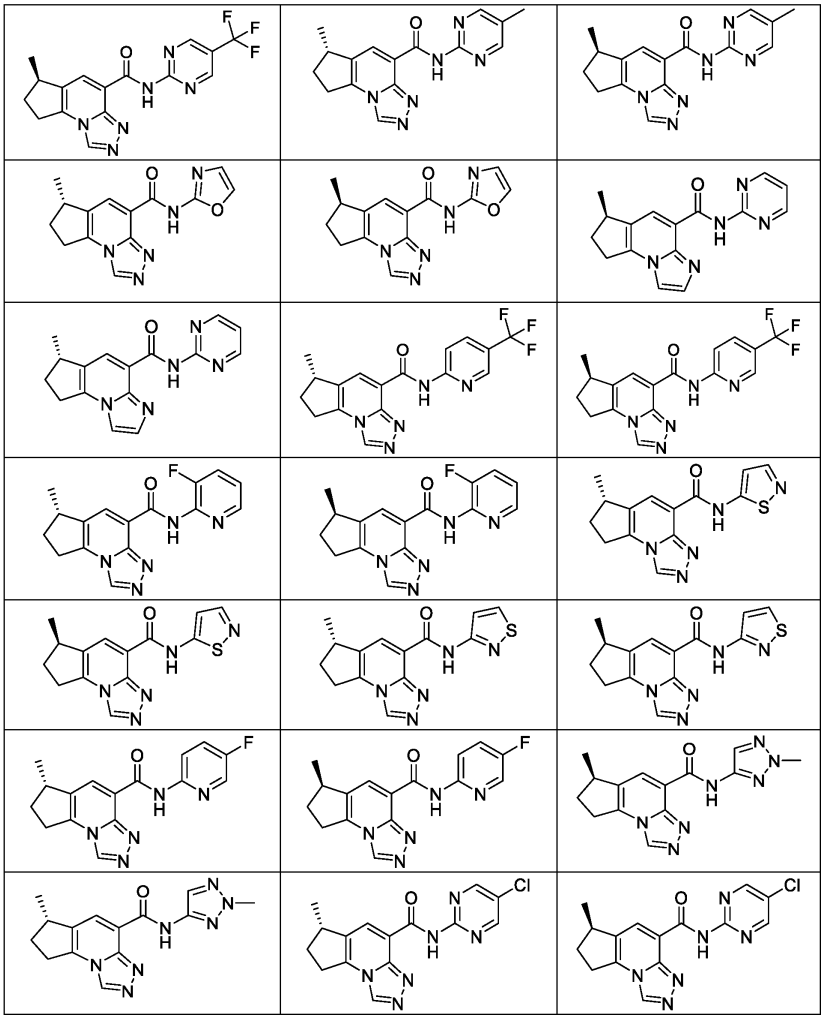


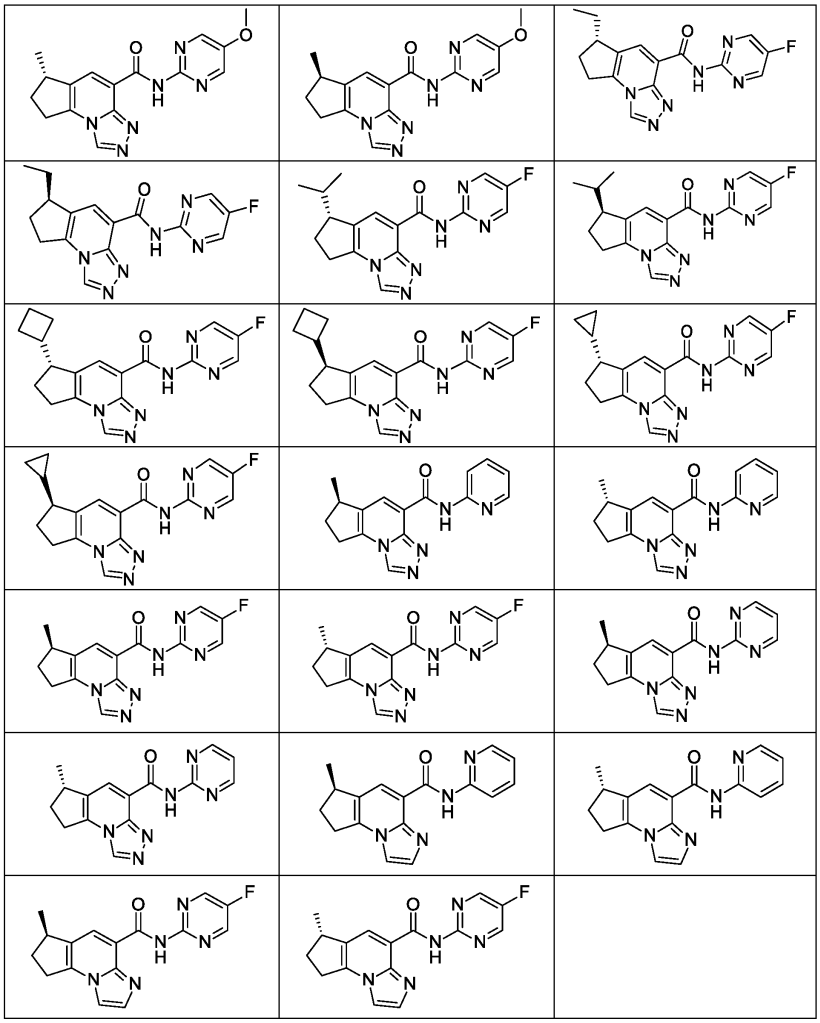
[0060] 실시양태 15A. 하기 표로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0061]



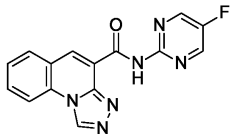
[0062]





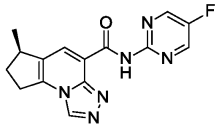
[0063]

[0064] 실시양태 16. 하기의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



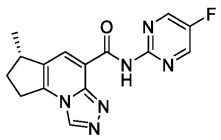
[0065]

[0066] 실시양태 17. 하기의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.



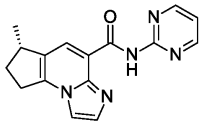
[0067]

[0068] 실시양태 18. 하기의 화합물 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.



[0069]

[0070] 실시양태 19. 하기의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.

[0071] 

[0072] 실시양태 20. 표 2로부터 선택된 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.

[0073] 실시양태 21. 실시양태 1 내지 20 중 어느 하나의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

[0074] 실시양태 22. 면역-매개 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서 면역-매개 질환을 치료하는 방법으로서, 환자에게 유효량의 실시양태 1 내지 20 중 어느 하나에 따른 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염, 또는 실시양태 21에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

[0075] 실시양태 23. 건선, 아토피성 피부염, 궤양성 결장염, 크론병, 이식편-대-숙주 질환, 류마티스 관절염 및 다발성 경화증으로부터 선택된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 건선, 아토피성 피부염, 궤양성 결장염, 크론병, 이식편-대-숙주 질환, 류마티스 관절염 및 다발성 경화증으로부터 선택된 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 환자에게 유효량의 실시양태 1 내지 20 중 어느 하나에 따른 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염, 또는 실시양태 21에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

[0076] 실시양태 24. 실시양태 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 요법에 사용하기 위한 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.

[0077] 실시양태 25. 실시양태 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 건선, 아토피성 피부염, 궤양성 결장염, 크론병, 이식편-대-숙주 질환, 류마티스 관절염 및 다발성 경화증으로부터 선택된 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염.

[0078] 실시양태 26. 실시양태 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 건선을 치료하는 데 사용하기 위한 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0079] 실시양태 27. 실시양태 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 아토피성 피부염을 치료하는 데 사용하기 위한 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0080] 실시양태 28. 실시양태 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 궤양성 결장염을 치료하는 데 사용하기 위한 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0081] 실시양태 29. 실시양태 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 크론병을 치료하는 데 사용하기 위한 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

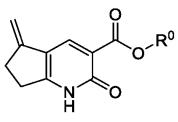
[0082] 실시양태 30. 실시양태 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 이식편-대-숙주 질환을 치료하는 데 사용하기 위한 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0083] 실시양태 31. 실시양태 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 류마티스 관절염을 치료하는 데 사용하기 위한 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0084] 실시양태 32. 실시양태 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 다발성 경화증을 치료하는 데 사용하기 위한 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

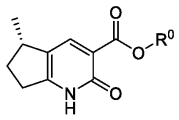
[0085] 실시양태 33. 실시양태 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 전신 홍반성 루푸스 (SLE)를 치료하는 데 사용하기 위한 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0086] 실시양태 34. 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염:

[0087] 

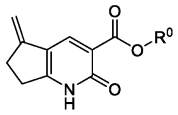
[0088] 여기서 R^0은 C_{1-3} 알킬이다.

[0089] 실시양태 35. 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염:

[0090] 

[0091] 여기서 R^0은 C_{1-3} 알킬이다.

[0092] 실시양태 36. 실시양태 35의 화합물을 제조하는 방법으로서, 하기 화학식의 화합물을

[0093] 

[0094] 실시양태 35의 화합물을 제공하기에 충분한 조건 하에 분자 수소와 접촉시키는 것을 포함하는 방법.

[0095] 실시양태 37. 실시양태 36에 있어서, 조건이 키랄 포스핀 리간드의 존재를 포함하는 것인 방법.

[0096] 실시양태 37A. 실시양태 37에 있어서, 키랄 포스핀 리간드가 P-키랄 포스핀 리간드인 방법.

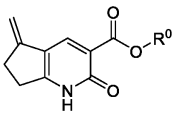
[0097] 실시양태 37B. 실시양태 37에 있어서, 키랄 포스핀 리간드가 P-입체생성 C1-대칭 디포스핀 리간드인 방법.

[0098] 실시양태 38. 실시양태 37에 있어서, 키랄 포스핀 리간드가 ChenPhos 리간드인 방법.

[0099] 실시양태 38A. 제38항에 있어서, ChenPhos 리간드가 P에 결합된 2개의 시클로헥실 기를 포함하는 것인 방법.

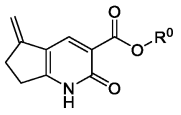
[0100] 실시양태 39. 실시양태 38에 있어서, ChenPhos 리간드가 1-(디시클로헥실포스피노)-1'-[(S)-[(1R)-2-[(1R)-1-(디메틸아미노)에틸]페로세닐]페닐포스피노]-페로센인 방법.

[0101] 실시양태 40. 실시양태 37에 있어서, 조건이 키랄 포스핀 리간드를 하기 화학식의 화합물에 대한 약 0.01:1 내지 약 0.05:1의 화학량론적 비로 포함하는 것인 방법.

[0102] 

[0103] 실시양태 41. 실시양태 37 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 조건이 비스(노르보르나디엔)로듐(I) 염의 촉매의 존재를 포함하는 것인 방법.

[0104] 실시양태 42. 실시양태 41에 있어서, 조건이 촉매를 하기 화학식의 화합물에 대한 약 0.01:1 내지 약 0.05:1의 화학량론적 비로 포함하는 것인 방법.

[0105] 

[0106] 실시양태 43. 실시양태 41에 있어서, 조건이 키랄 포스핀 리간드를 촉매에 대한 약 1.2:1 내지 약 1:1의 화학량론적 비로 포함하는 것인 방법.

[0107] 실시양태 44. 실시양태 36 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 조건이 실질적으로 산소-무함유 분위기 하에 접촉시키는 것을 포함하는 것인 방법.

[0108] 실시양태 45. 실시양태 36 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 조건이 양성자성 매질 중에서 접촉시키는 것을 포함하는 것인 방법.

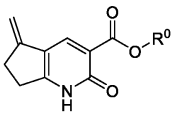
[0109] 실시양태 46. 실시양태 36 내지 45 중 어느 하나에 있어서, 조건이 약 10℃ 내지 약 50℃의 온도에서 접촉시키

는 것을 포함하는 것인 방법.

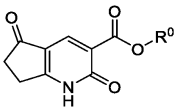
[0110] 실시양태 47. 실시양태 36 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 조건이 분자 수소를 약 0.5 MPa 내지 약 2.5 MPa의 압력으로 포함하는 것인 방법.

[0111] 실시양태 47A. 실시양태 36 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 조건이 분자 수소를 약 1 MPa 내지 약 2 MPa의 압력으로 포함하는 것인 방법.

[0112] 실시양태 48. 실시양태 36 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 하기 화학식의 화합물을 제조하는 것을 추가로 포함하고,

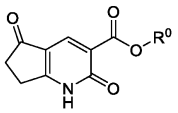
[0113] 

[0114] 여기서 제조는 하기 화학식의 화합물을

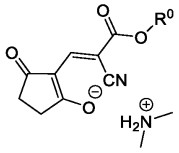
[0115] 

[0116] 비티히 시약과 접촉시키는 것을 포함하는 것인 방법.

[0117] 실시양태 49. 실시양태 36 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 하기 화학식의 화합물을 제조하는 것을 추가로 포함하고,

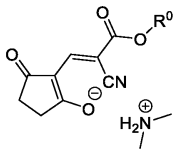
[0118] 

[0119] 여기서 제조는 하기 화학식의 화합물을

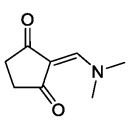
[0120] 

[0121] 약 70℃ 내지 약 110℃의 온도에서 산, 예컨대 유기 산과 접촉시키는 것을 포함하는 것인 방법.

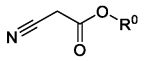
[0122] 실시양태 50. 실시양태 36 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 하기 화학식의 화합물을 제조하는 것을 추가로 포함하고,

[0123] 

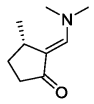
[0124] 여기서 제조는 하기 화학식의 화합물을

[0125] 

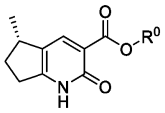
[0126] 하기 화학식의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 것인 방법.

[0127] 

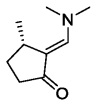
[0128] 실시양태 51. 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염.

[0129] 

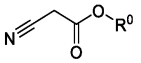
[0130] 실시양태 52. 하기 화학식의 화합물을 제조하는 방법으로서,

[0131] 

[0132] 하기 화학식의 화합물을

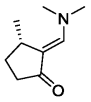
[0133] 

[0134] 하기 화학식의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하고,

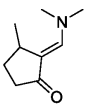
[0135] 

[0136] 여기서 R^0은 C_{1-3} 알킬인 방법.

[0137] 실시양태 53. 하기 화학식의 화합물을 제조하는 방법으로서,

[0138] 

[0139] 하기 화학식의 라세미 혼합물을

[0140] 

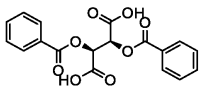
[0141] 공-결정을 형성하기에 충분한 조건 하에 키랄 산과 접촉시키는 것을 포함하는 방법.

[0142] 실시양태 53A. 실시양태 53에 있어서, 키랄 산이 D-(-)-타르타르산, (+)-디벤조일-D-타르타르산, 디-p-톨루오일-L-타르타르산, D-피로글루탐산, D-발린, L-이소류신, L-히스티딘, N-아세틸-L-발린, D-프롤린, 나프록센, N-아세틸-L-페닐알라닌, L-(+)-아르기닌(산), D-(-)-퀸산, (+)-데옥시콜산 및 N-아세틸-L-류신으로부터 선택되는 것인 방법.

[0143] 실시양태 53B. 실시양태 53에 있어서, 키랄 산이 공-결정을 제공하기에 충분한 조건 하의 (+)-디벤조일-D-타르타르산, 디-p-톨루오일-L-타르타르산, D-피로글루탐산, L-이소류신, L-히스티딘, D-프롤린 및 N-아세틸-L-류신으로부터 선택되는 것인 방법.

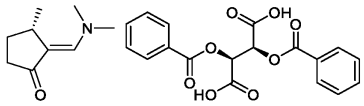
[0144] 실시양태 53C. 실시양태 53에 있어서, 키랄 산이 (+)-디벤조일-D-타르타르산인 방법.

[0145] 실시양태 53D. 실시양태 53에 있어서, 키랄 산이 하기 화학식을 갖고,



[0146]

[0147] 공-결정은 하기 화학식을 갖는 것인 방법.



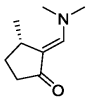
[0148]

[0149] 실시양태 53E. 실시양태 53, 53A, 53B, 53C 또는 53D에 있어서, 조건이 이소프로판올, 아세토니트릴, 이소프로필 아세테이트, 에탄올, 부타논 및 디메톡시에탄으로부터 선택된 용매의 사용을 포함하는 것인 방법.

[0150] 실시양태 54. 실시양태 53에 있어서, 결정질 생성물을 염기성 수용액과 접촉시키는 것을 추가로 포함하는 방법.

[0151] 실시양태 54A. 실시양태 54에 있어서, 수용액이 중탄산나트륨 용액 또는 탄산칼륨 용액인 방법.

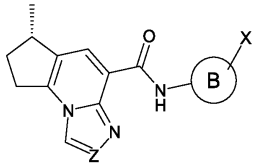
[0152] 실시양태 55. 실시양태 52에 있어서, 하기 화학식의 화합물이



[0153]

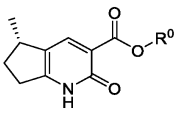
[0154] 실시양태 53 또는 54에 따라 제조되는 것인 방법.

[0155] 실시양태 56. 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제조하는 방법으로서,



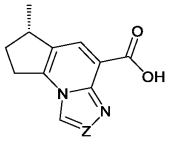
[0156]

[0157] 하기 화학식의 화합물을



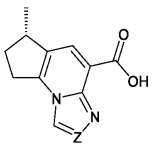
[0158]

[0159] 하기 화학식의 화합물을 제공하기에 충분한 조건에 적용하는 것



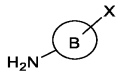
[0160] ; 및

[0161] 하기 화학식의 화합물을

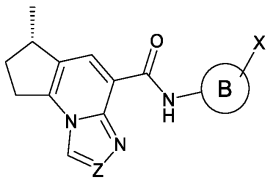


[0162]

[0163] 하기 화학식의 화합물과,

[0164] 

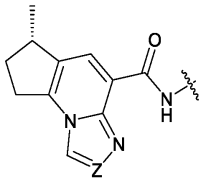
[0165] 하기 화학식의 화합물을 제공하기에 충분한 조건 하에 접촉시키는 것을 포함하고,

[0166] 

[0167] 여기서

[0168] 고리 B는 페닐, 또는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴의 각각의 헤테로원자는 독립적으로 N, S 및 O로부터 선택되고;

[0169] X는 H, 할로, 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕실이고, 여기서 알콕실 및



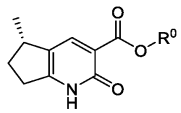
는 서로에 대해 메타- 또는 파라-이고;

[0170] Z는 CH 또는 N이고;

[0171] R^0은 C_{1-3} 알킬인

[0172] 방법.

[0173] 실시양태 57. 실시양태 56에 있어서, 하기 화학식의 화합물이

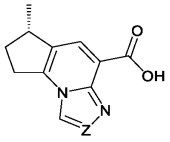
[0174] 

[0175] 실시양태 36, 52 또는 55의 방법에 따라 제조되는 것인 방법.

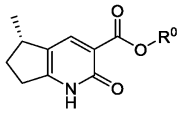
[0176] 실시양태 58. 실시양태 56에 있어서,

[0177] Z가 N이고,

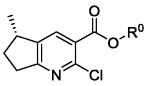
[0178] 하기 화학식의 화합물을 제공하는 조건은

[0179] 

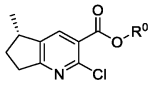
[0180] 하기 화학식의 화합물을

[0181] 

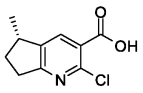
[0182] 하기 화학식의 화합물을 제공하기에 충분한 조건 하에 포스포릴 클로라이드와 접촉시키는 것

[0183]  ;

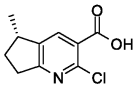
[0184] 하기 화학식의 화합물을

[0185] 

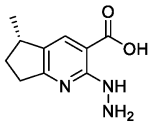
[0186] 하기 화학식의 화합물을 제공하기에 충분한 조건 하에 가수분해시키는 것

[0187]  ;

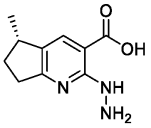
[0188] 하기 화학식의 화합물을

[0189] 

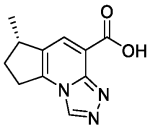
[0190] 하기 화학식의 화합물을 제공하기에 충분한 조건 하에 히드라진과 접촉시키는 것

[0191]  ; 및

[0192] 하기 화학식의 화합물을

[0193] 

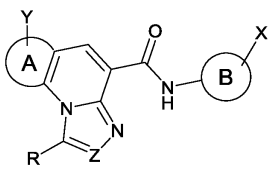
[0194] 하기 화학식의 화합물을 제공하기에 충분한 조건 하에 포름산과 접촉시키는 것

[0195] 

[0196] 을 포함하는 것인 방법.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0197] 또한, 본 개시내용은 하기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

[0198] 

화학식 I

[0199] 여기서

[0200] 고리 A는 5-원 또는 6-원 카르보사이클이고;

[0201] 고리 B는 페닐, 또는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴의 각각의 헤테로원자는 독립적으로 N, S 및 O로부터 선택되고;

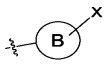
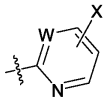
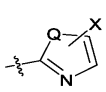
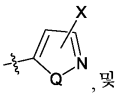
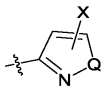
[0202] R은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0203] X는 H, 할로, 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕실이고;

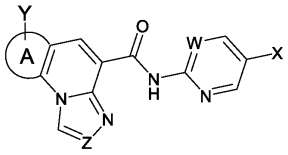
[0204] Y는 H, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕실이고;

[0205] Z는 CH 또는 N이다.

[0206] 일부 실시양태, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염에서, 고리 A는 페닐이고 Y는 H이거나; 또는 고리 A는  이고 Y는 메틸이고; 고리 B는 피리디닐 또는 피리미디닐이고; R은 H이고; X는 H 또는 F이고; Z는 CH 또는 N이다.

[0207] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의  는 페닐,  ,  ,  ,및  로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 Q는 O 또는 S이고, W는 CH 또는 N이다.

[0208] 일부 실시양태에서, 하기 화학식 II의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:



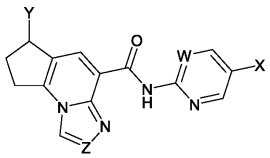
화학식 II

[0209]

[0210] 여기서 X, Y, Z 및 고리 A는 각각 화학식 I에 대해 상기 정의된 바와 같고, W는 CH 또는 N이다.

[0211] 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태에 기재된 화합물의 고리 A는 페닐이다. 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태에 기재된 화합물의 고리 A는  이다.

[0212] 일부 실시양태에서, 하기 화학식 III의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:

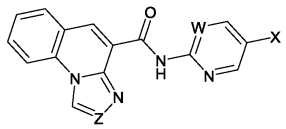


화학식 III

[0213]

[0214] 여기서 X, Y, Z 및 W는 화학식 I 또는 화학식 II와 관련하여 상기 기재된 바와 같다.

[0215] 일부 실시양태에서, 하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:



화학식 IV

[0216]

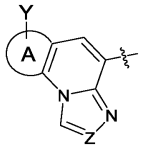
[0217] 여기서 X, Y, Z 및 W는 화학식 I 또는 화학식 II에 대해 상기 기재된 바와 같다.

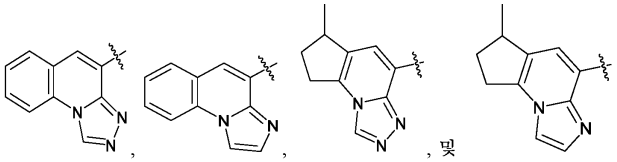
[0218] 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태에 기재된 화합물의 Z는 N이다. 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태에 기재된 화합물의 Z는 CH이다.

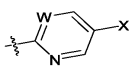
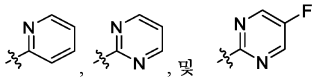
[0219] 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태에 기재된 화합물의 W는 N이다.

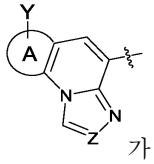
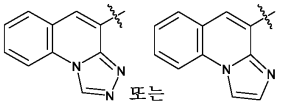
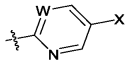
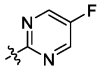
[0220] 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태에 기재된 화합물의 X는 F이다.

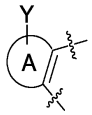
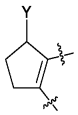
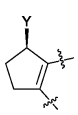
[0221] 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태에 기재된 화합물의 Y는 메틸이다.

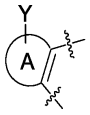
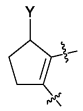
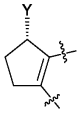
[0222] 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태에 기재된 화합물의  는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0223] , , , 및

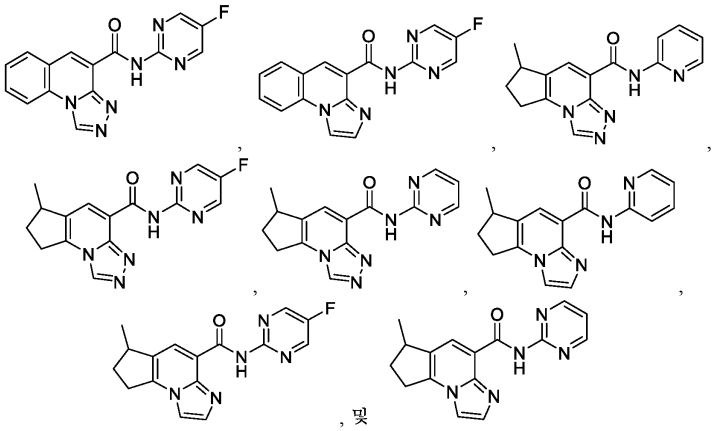
[0224] 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태에 기재된 화합물의  는  로부터 선택된다.

[0225] 일부 실시양태에서, 화합물은 임의의 상기 실시양태에 기재된 바와 같고, 단  가  또는 인 경우에, 화합물의  는  이다.

[0226] 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태에 기재된 화합물의  또는 임의의 상기 실시양태에 기재된 화합물의  는  이다.

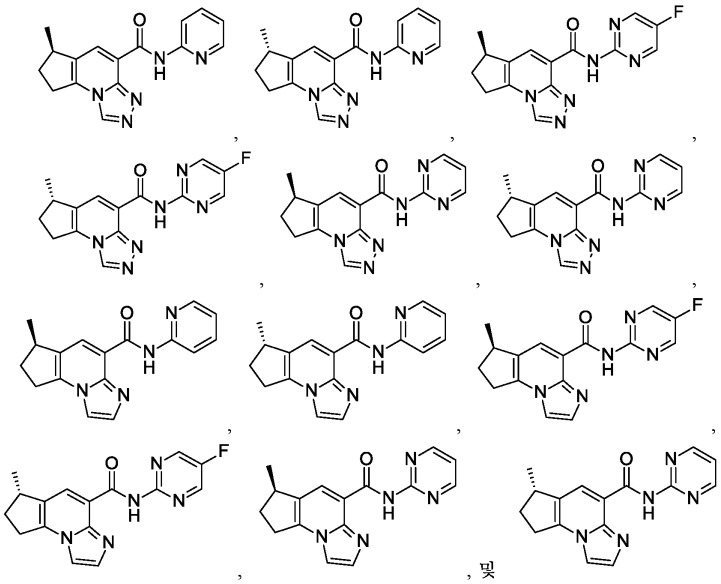
[0227] 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태에 기재된 화합물의  또는 임의의 상기 실시양태에 기재된 화합물의  는  이다.

[0228] 일부 실시양태에서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다.

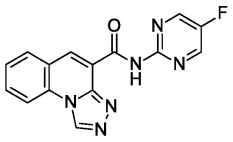


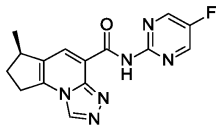
[0229] , 및

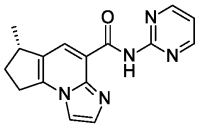
[0230] 일부 실시양태에서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 그의 입체이성질체의 혼합물 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다.



[0231] , , 및

[0232] 일부 실시양태에서,  의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다.

[0233] 일부 실시양태에서,  의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다.

[0234] 일부 실시양태에서,  의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다.

[0235] 본 개시내용은 임의의 상기 실시양태에 따른 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염을 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물을 추가로 제공한다.

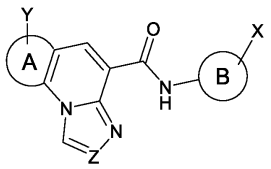
[0236] 본 개시내용은 환자에서 면역-매개 질환을 치료하는 방법으로서, 면역-매개 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 임의의 상기 실시양태에 따른 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염, 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0237] 본 개시내용은 또한 환자에서 건선, 아토피성 피부염, 궤양성 결장염, 크론병, 이식편-대-숙주 질환, 류마티스 관절염 및 다발성 경화증으로부터 선택된 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 임의의 상기 실시양태에 따른 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염, 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0238] 본 개시내용은 요법에 사용하기 위한 임의의 상기 실시양태에 따른 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0239] 본 개시내용은 또한 건선, 아토피성 피부염, 궤양성 결장염, 크론병, 이식편-대-숙주 질환, 류마티스 관절염 및 다발성 경화증으로부터 선택된 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 임의의 상기 실시양태에 따른 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0240] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 I-1의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



화학식 I-1

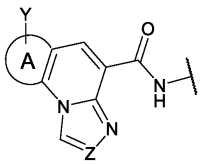
[0241]

[0242] 여기서

[0243] 고리 A는 5-원 또는 6-원 카르보사이클이고;

[0244] 고리 B는 페닐, 또는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴의 각각의 헤테로원자는 독립적으로 N, S 및 O로부터 선택되고;

[0245] X는 H, 할로, 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕실이고, 여기서 알콕실은



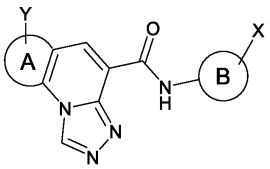
에 대해 메타- 또는 파라-이고,

[0246] Y는 H, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{3-4} 시클로알킬이고, 여기서 C_{1-4} 알킬은 1급 또는 2급 알킬이고;

[0247] Z는 CH 또는 N이다.

[0248] 일부 실시양태, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염에서, 고리 A는 페닐이고 Y는 H이거나; 또는 고리 A는  이고 Y는 알킬 또는 시클로알킬이고; 고리 B는 피라졸릴, 트리아졸릴, 피리디닐, 또는 피리미디닐이고; X는 H 또는 F이고; Z는 CH 또는 N이다.

[0249] 일부 실시양태에서, 화학식 I-2의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:

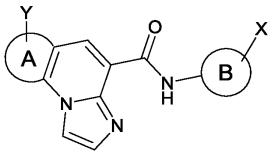


화학식 I-2

[0250]

[0251] 여기서 X, Y, Z, 고리 A 및 고리 B는 각각 화학식 I-1에 대해 상기 정의된 바와 같다.

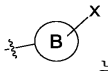
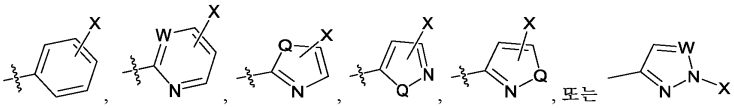
[0252] 일부 실시양태에서, 화학식 I-3의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:

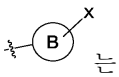
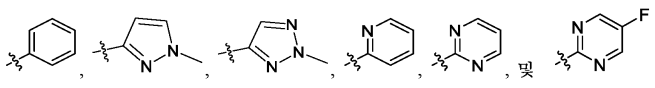


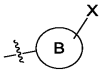
화학식 I-3

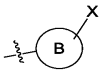
[0253]

[0254] 여기서 X, Y, Z, 고리 A 및 고리 B는 각각 화학식 I-1에 대해 상기 정의된 바와 같다.

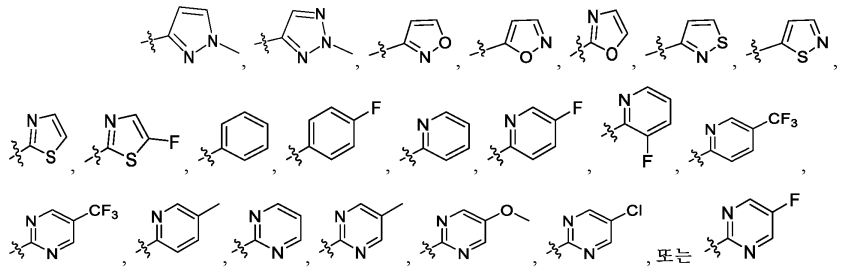
[0255] 일부 실시양태에서, 화학식 I-1, I-2 또는 I-3의 화합물의  는  이며, 여기서 Q는 O 또는 S이고, W는 CH 또는 N이다.

[0256] 일부 실시양태에서, 화학식 I-1, I-2 또는 I-3의 화합물의  는  이다.

[0257] 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태에 기재된 화합물의  는 치환 또는 비치환된 6-원 헤테로아릴이다.

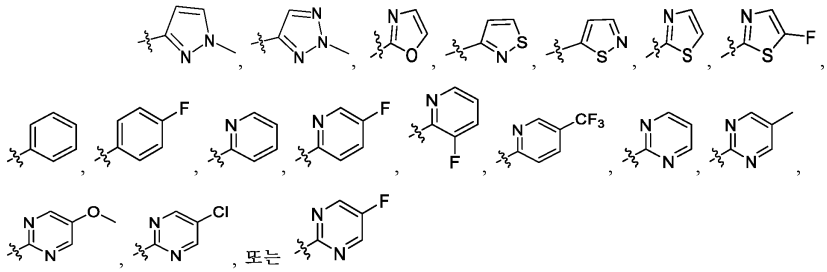
[0258] 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태에 기재된 화합물의  는 치환 또는 비치환된 5-원 헤테로아릴이다.

[0259] 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태에 기재된 화합물의  는



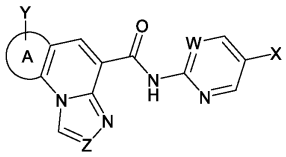
이다.

[0260] 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태에 기재된 화합물의  는



이다.

[0261] 일부 실시양태에서, 하기 화학식 II-1의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:

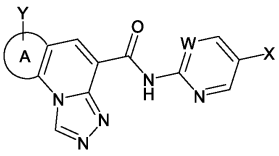


화학식 II-1

[0262]

[0263] 여기서 X, Y, Z 및 고리 A는 각각 화학식 I-1에 대해 상기 정의된 바와 같고, W는 CH 또는 N이다.

[0264] 일부 실시양태에서, 화학식 II-2의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:

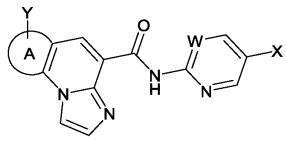


화학식 II-2

[0265]

[0266] 여기서 X, Y 및 고리 A는 각각 화학식 I-1에 대해 상기 정의된 바와 같고, W는 CH 또는 N이다.

[0267] 일부 실시양태에서, 화학식 II-3의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:

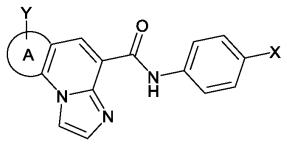


화학식 II-3

[0268]

[0269] 여기서 X, Y 및 고리 A는 각각 화학식 I-1에 대해 상기 정의된 바와 같고, W는 CH 또는 N이다.

[0270] 일부 실시양태에서, 화학식 II-1A의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:

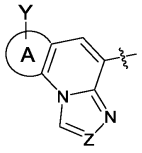


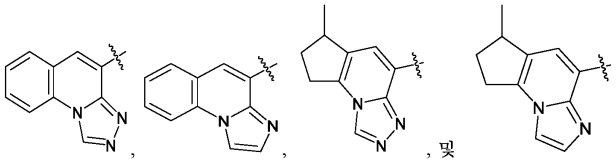
화학식 II-1A

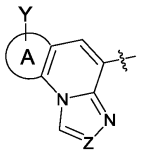
[0271]

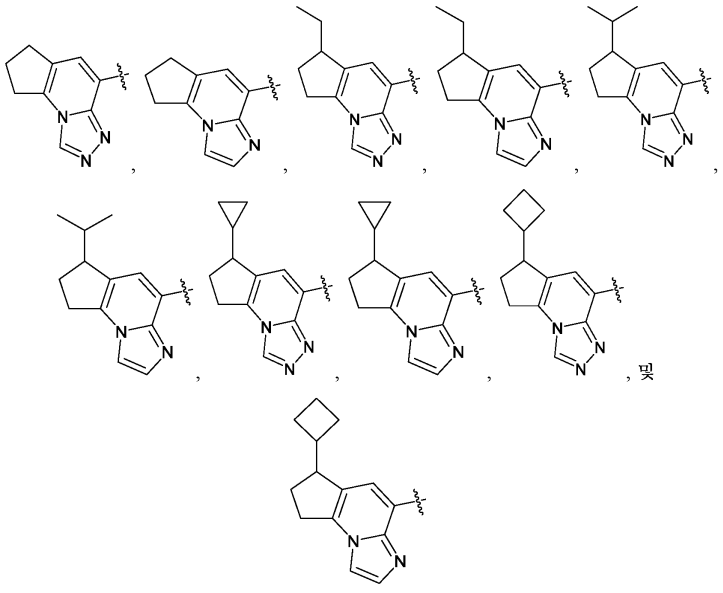
[0272] 여기서 X, Y 및 고리 A는 각각 화학식 I-1과 관련하여 상기 정의된 바와 같다.

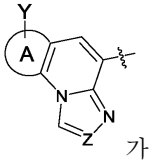
[0273] 일부 실시양태에서, 화학식 II-1, II-2, II-3 및 II-1A의 화합물과 관련하여, 여기서 X는 H 또는 할로이고, Y는 H 또는 C_{1-3} 알킬이다.

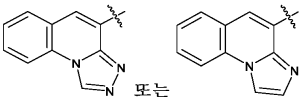
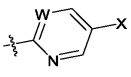
[0274] 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태에 기재된 화합물의  는 하기로부터 선택된다.

[0275] , , , 및

[0276] 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태에 기재된 화합물의  는 하기로부터 선택된다.

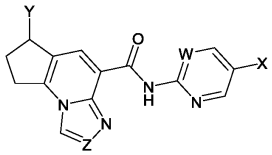
[0277] 

[0278] 일부 실시양태에서, 화합물은 임의의 상기 실시양태에 기재된 바와 같고, 단  가

 또는 인 경우에, 화합물의  는  이다.

[0279] 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태에 기재된 화합물의 고리 A는 페닐이다. 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태에 기재된 화합물의 고리 A는  이다.

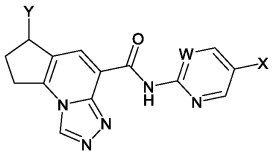
[0280] 일부 실시양태에서, 하기 화학식 III-1의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:



[0281] 화학식 III-1

[0282] 여기서 X, Y 및 Z는 화학식 I-1에 대해 상기 기재된 바와 같고, 여기서 W는 CH 또는 N이다.

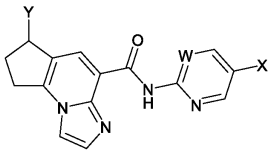
[0283] 일부 실시양태에서, 하기 화학식 III-2의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:



[0284] 화학식 III-2

[0285] 여기서 X 및 Y는 화학식 I-1에 대해 상기 기재된 바와 같고, 여기서 W는 CH 또는 N이다.

[0286] 일부 실시양태에서, 하기 화학식 III-3의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:

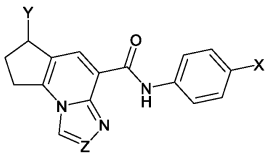


[0287] 화학식 III-3

[0288] 여기서 X 및 Y는 화학식 I-1에 대해 상기 기재된 바와 같고, 여기서 W는 CH 또는 N이다.

[0289] 일부 실시양태에서, 고리 B는 페닐이다.

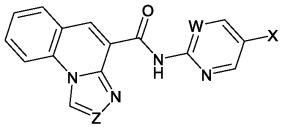
[0290] 일부 실시양태에서, 하기 화학식 III-1A의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:



[0291] 화학식 III-1A

[0292] 여기서 X, Y 및 Z는 화학식 I-1과 관련하여 상기 기재된 바와 같다.

[0293] 일부 실시양태에서, 화학식 IV-1의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:

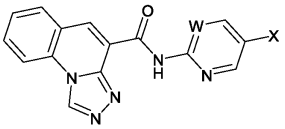


화학식 IV-1

[0294]

[0295] 여기서 X 및 Z는 화학식 I-1에 대해 상기 기재된 바와 같고, 여기서 W는 CH 또는 N이다.

[0296] 일부 실시양태에서, 화학식 IV-2의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:

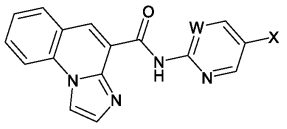


화학식 IV-2

[0297]

[0298] 여기서 X는 화학식 I-1에 대해 상기 기재된 바와 같고, 여기서 W는 CH 또는 N이다.

[0299] 일부 실시양태에서, 화학식 IV-3의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:

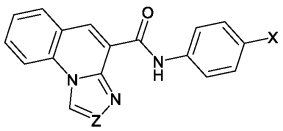


화학식 IV-3

[0300]

[0301] 여기서 X는 화학식 I-1에 대해 상기 기재된 바와 같고, 여기서 W는 CH 또는 N이다.

[0302] 일부 실시양태에서, 화학식 IV-1A의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:

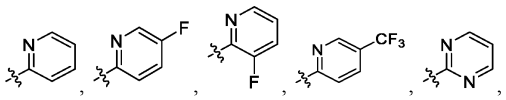


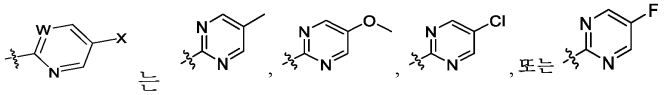
화학식 IV-1A

[0303]

[0304] 여기서 X 및 Z는 화학식 I-1과 관련하여 상기 기재된 바와 같다.

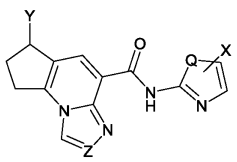
[0305] 일부 실시양태에서, 화학식 II-1, II-2, II-3, III-1, III-2, III-3, IV-1, IV-2 또는 IV-3의 화합물의





는 이다.

[0306] 일부 실시양태에서, 하기 화학식 V-1의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:

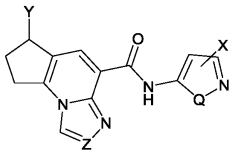


화학식 V-1

[0307]

[0308] 여기서 X, Y, 및 Z는 화학식 I-1에 대해 상기 기재된 바와 같고, Q는 O 또는 S이다.

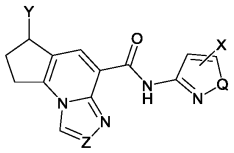
[0309] 일부 실시양태에서, 하기 화학식 V-2의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:



[0310] 화학식 V-2

[0311] 여기서 X, Y, 및 Z는 화학식 I-1에 대해 상기 기재된 바와 같고, Q는 O 또는 S이다.

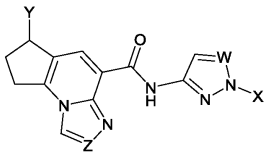
[0312] 일부 실시양태에서, 하기 화학식 V-3의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:



[0313] 화학식 V-3

[0314] 여기서 X, Y, 및 Z는 화학식 I-1에 대해 상기 기재된 바와 같고, Q는 O 또는 S이다.

[0315] 일부 실시양태에서, 화학식 V-4의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:



[0316] 화학식 V-4

[0317] 여기서 X, Y, 및 Z는 화학식 I-1에 대해 상기 기재된 바와 같고, W는 CH 또는 N이다.

[0318] 일부 실시양태에서, 화학식 V-1, V-2, V-3 또는 V-4의 임의의 화합물과 관련하여, Z는 N이다.

[0319] 일부 실시양태에서, 화학식 I-1, I-2, I-3, II-1, II-2, II-3, II-1A, III-1, III-2, III-3, III-1A, IV-1, IV-2, IV-3, IV-1A, V-1, V-2, V-3 및 V-4의 임의의 화합물과 관련하여, X는 H 또는 할로이다. 일부 실시양태에서, X는 H 또는 F이다. 일부 실시양태에서, X는 F이다. 일부 실시양태에서, X는 H이다. 일부 실시양태에서, X는 Cl이다.

[0320] 일부 실시양태에서, 화학식 I-1, I-2, I-3, II-1, II-2, II-3, II-1A, III-1, III-2, III-3, III-1A, IV-1, IV-2, IV-3, IV-1A, V-1, V-2, V-3 및 V-4의 임의의 화합물과 관련하여, Y는 H이다. 일부 실시양태에서, Y는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 실시양태에서, Y는 메틸이다. 일부 실시양태에서, Y는 에틸이다. 일부 실시양태에서, Y는 프로필이다. 일부 실시양태에서, Y는 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, Y는 부틸이다. 일부 실시양태에서, Y는 sec-부틸이다. 일부 실시양태에서, Y는 C_{3-4} 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태에 기재된 화합물의 Y는 시클로프로필이다. 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태에 기재된 화합물의 Y는 시클로부틸이다.

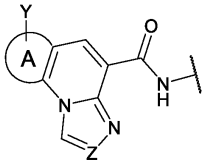
[0321] 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태의 화합물과 관련하여, X는 F이고; Y는 C_{3-4} 시클로알킬이다.

[0322] 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태의 화합물과 관련하여, X는 메틸이다.

[0323] 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태의 화합물과 관련하여, X는 하나 이상의 할로로 치환된 C_{1-3} 알킬이다.

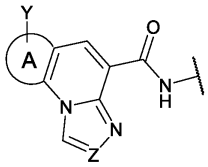
[0324] 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태의 화합물과 관련하여, X는 $-CF_3$이다.

[0325] 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태의 화합물과 관련하여, X는 C_{1-3} 알콕시이고, 여기서 알콕실 및



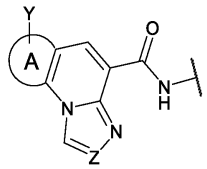
는 서로에 대해 메타-이다.

[0326] 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태의 화합물과 관련하여, X는 C_{1-3} 알콕시이고, 여기서 알콕실 및



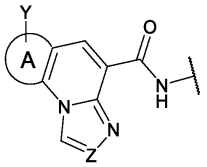
는 서로에 대해 파라-이다.

[0327] 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태의 화합물과 관련하여, X는 $-OCH_3$이고, 여기서 $-OCH_3$ 및



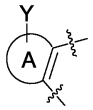
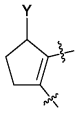
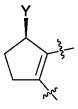
는 서로에 대해 메타-이다.

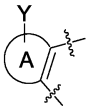
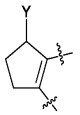
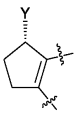
[0328] 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태의 화합물과 관련하여, X는 $-OCH_3$이고, 여기서 $-OCH_3$ 및



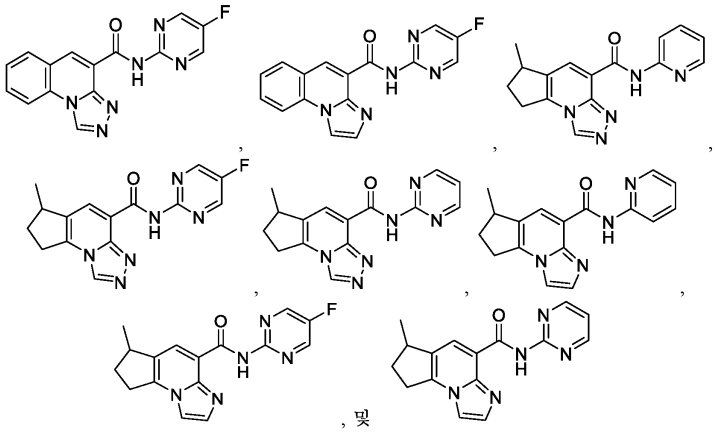
는 서로에 대해 파라-이다.

[0329] 일부 실시양태에서, 상기 실시양태 II-1, II-2, II-3, III-1, III-2, III-3, IV-1, IV-2 및 IV-3 중 어느 하나에 기재된 화합물의 W는 N이다.

[0330] 일부 실시양태에서, 화학식 I-1, I-2, I-3, II-1, II-2 또는 II-3의 화합물의 , 또는 화학식 III-1, III-2 또는 III-3의 화합물의  는  이다.

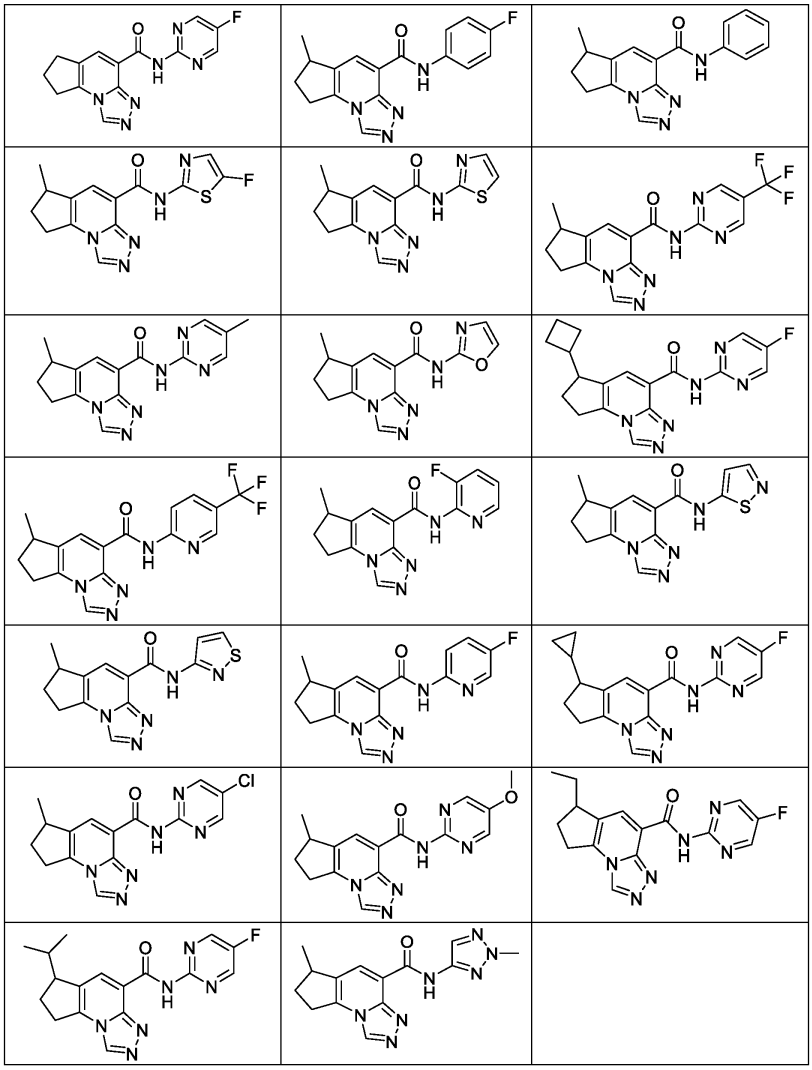
[0331] 일부 실시양태에서, 화학식 I-1, I-2, I-3, II-1, II-2 또는 II-3의 화합물의 , 또는 화학식 III-1, III-2 또는 III-3의 화합물의  는  이다.

[0332] 일부 실시양태에서, 하기로부터 선택된 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다.



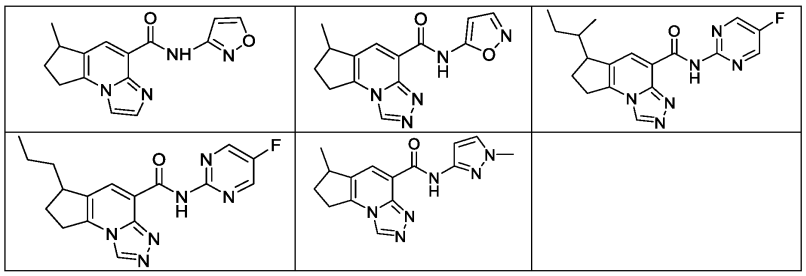
[0333]

[0334] 일부 실시양태에서, 하기 표로부터 선택된 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다.



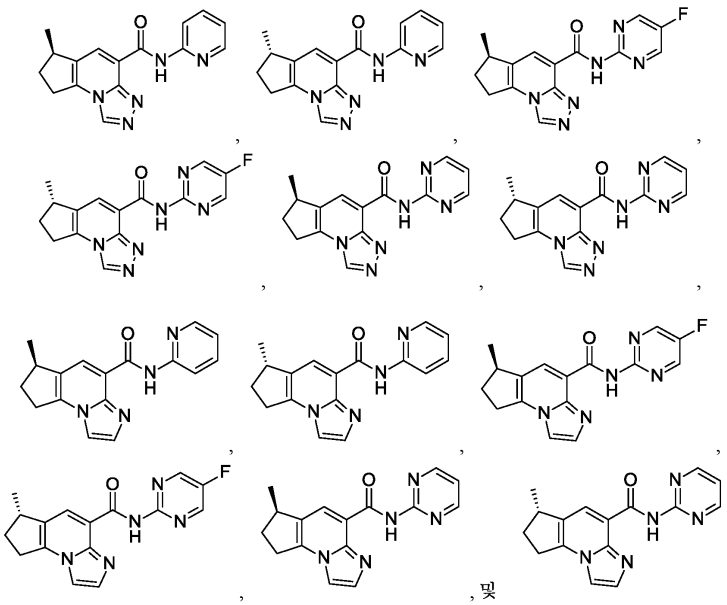
[0335]

[0336] 일부 실시양태에서, 하기 표로부터 선택된 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다.



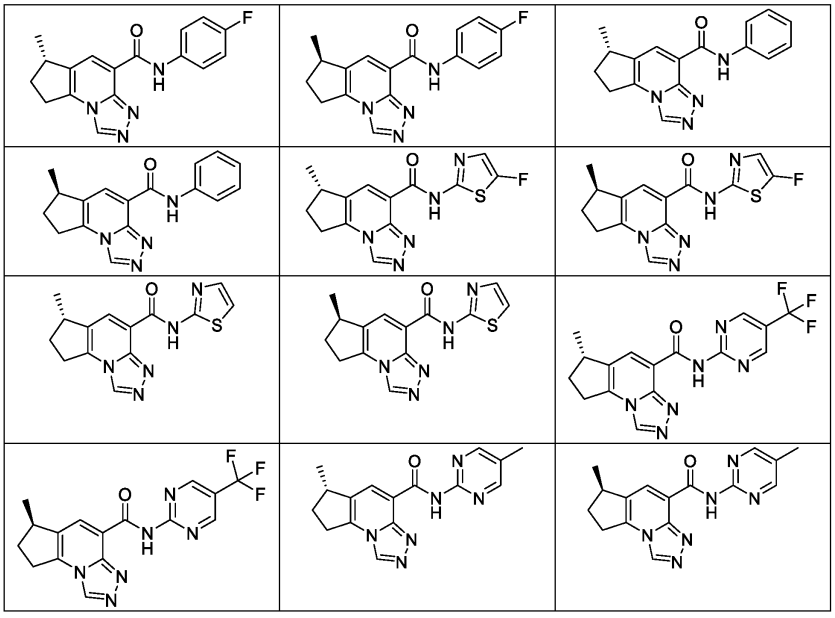
[0337]

[0338] 일부 실시양태에서, 하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다.

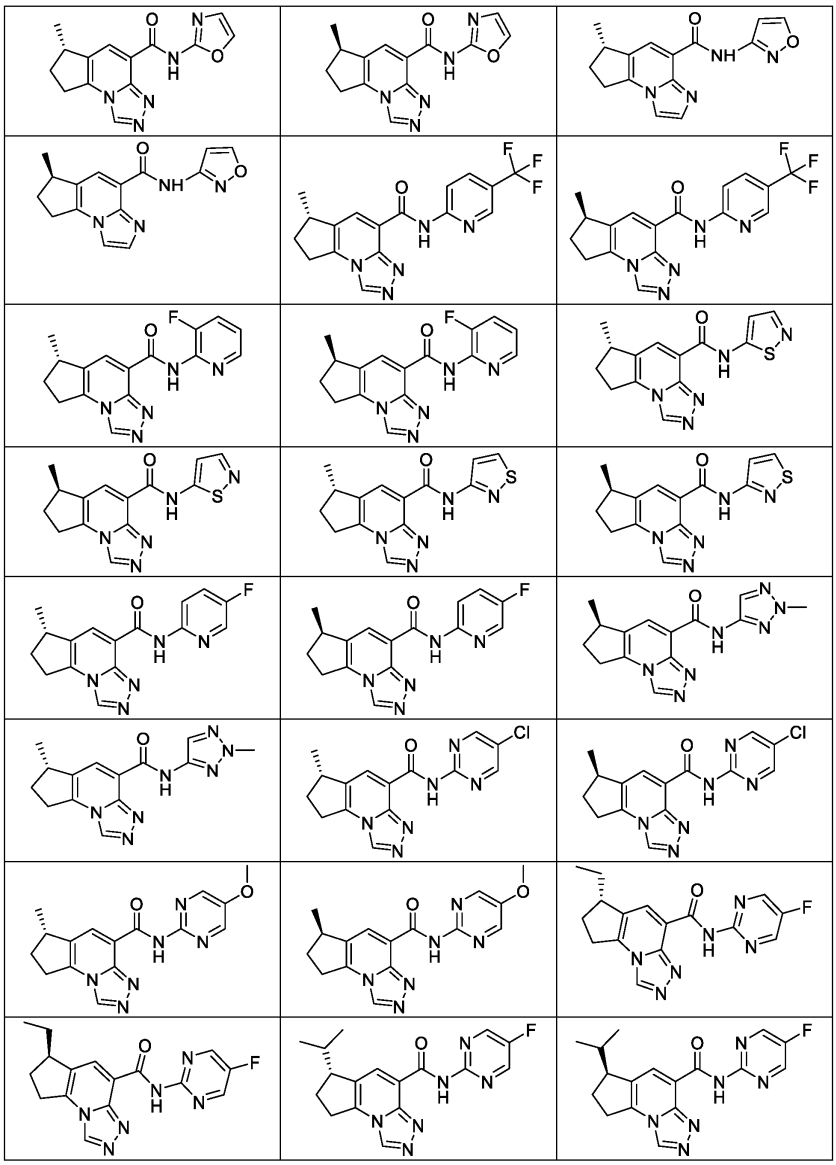


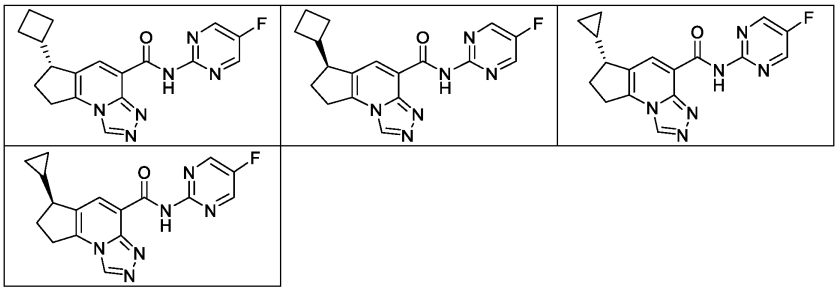
[0339]

[0340] 일부 실시양태에서, 하기 표로부터 선택된 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다.

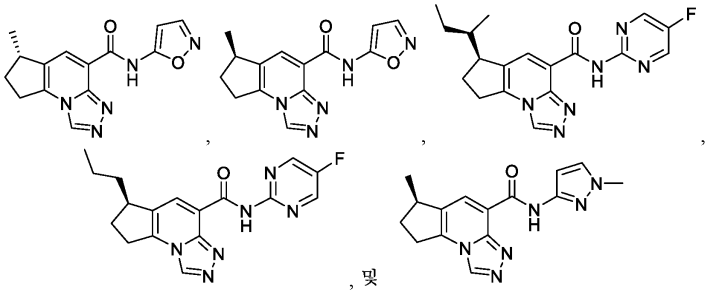


[0341]

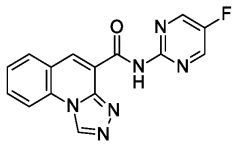
[0342] 

[0343] 

[0344] 일부 실시양태에서, 하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:

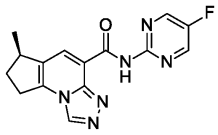
[0345] , 및

[0346] 일부 실시양태에서, 하기의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다.



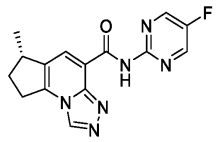
[0347]

[0348] 일부 실시양태에서, 하기의 화합물 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다.



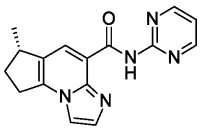
[0349]

[0350] 일부 실시양태에서, 하기의 화합물 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다.



[0351]

[0352] 일부 실시양태에서, 하기의 화합물 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다.



[0353]

[0354] 본 개시내용은 임의의 상기 실시양태에 따른 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염을 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물을 추가로 제공한다.

[0355] 본 개시내용은 환자에서 면역-매개 질환을 치료하는 방법으로서, 면역-매개 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 임의의 상기 실시양태에 따른 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염, 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0356] 본 개시내용은 환자에서 자가-항체 유도된 자가면역 질환을 치료하는 방법으로서, 자가-항체 유도된 자가면역 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 임의의 상기 실시양태에 따른 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염, 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0357] 본 개시내용은 또한 환자에서 건선, 아토피성 피부염, 궤양성 결장염, 크론병, 이식편-대-숙주 질환, 류마티스 관절염 및 다발성 경화증으로부터 선택된 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 임의의 상기 실시양태에 따른 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염, 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0358] 본 개시내용은 또한 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스 관절염 및 중증 근무력증 (MG)으로부터 선택된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0359] 본 개시내용은 요법에 사용하기 위한 임의의 상기 실시양태에 따른 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0360] 본 개시내용은 환자에서 면역-매개 질환의 치료에 사용하기 위한 임의의 상기 실시양태에 따른 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0361] 본 개시내용은 환자에서 자가-항체 유도된 자가면역 질환의 치료에 사용하기 위한 임의의 상기 실시양태에 따른 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0362] 본 개시내용은 또한 건선, 아토피성 피부염, 궤양성 결장염, 크론병, 이식편-대-숙주 질환, 류마티스 관절염 및

다발성 경화증으로부터 선택된 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 임의의 상기 실시양태에 따른 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0363] 본 개시내용은 또한 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스 관절염 및 중증 근무력증 (MG)으로부터 선택된 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 임의의 상기 실시양태에 따른 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

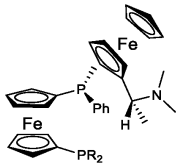
[0364] 또한, 본 개시내용은 면역-매개 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 임의의 상기 실시양태에 따른 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 또한, 본 개시내용은 건선, 아토피성 피부염, 궤양성 결장염, 크론병, 이식편-대-숙주 질환, 류마티스 관절염 및 다발성 경화증으로부터 선택된 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 임의의 상기 실시양태에 따른 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0365] 단독으로 또는 보다 큰 모이어티의 일부로서 사용된 본원에 사용된 용어 "알킬"은 1개 이상의 탄소 원자를 함유하는 포화, 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 기를 지칭한다.

[0366] 단독으로 또는 보다 큰 모이어티의 일부로서 사용된 본원에 사용된 용어 "아릴"은 시클릭 배열에 공유된 6, 10 또는 14개의 π-전자를 갖는 방향족 탄화수소 기를 지칭한다. 아릴은 모노시클릭 (1개의 고리를 가짐), 비시클릭 (2개의 고리를 가짐), 또는 폴리시클릭 (2개 이상의 고리를 가짐)일 수 있다. 예시적인 아릴은 페닐, 나프틸, 안트라세닐 및 페난트레닐을 포함한다.

[0367] 본원에 사용된 용어 "키랄 포스핀 리간드"는 금속 착물을 형성하기 위한 금속에 대한 리간드로서 유용한 유기포스핀 화합물의 부류를 지칭하며, 여기서 키랄성은 그의 탄소 백본 또는 인으로부터 발생한다. 용어 "P-키랄 포스핀 리간드"는 키랄성이 입체생성 인 원자 (P*)로부터 발생한 "키랄 포스핀 리간드"의 하위세트를 지칭한다. 키랄 포스핀 리간드 및 P-키랄 포스핀 리간드의 예는 문헌 [Imamoto, et al., Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci. 2021, Nov 11; 97(9): 520-542]에 기재되어 있다.

[0368] 본원에 사용된 용어 "ChenPhos"는 키랄 포스핀 리간드의 부류, 예컨대 문헌 [Chen, W., et al., Angew. Chem. Int. Ed., 52: 8652-8656]에 기재된 것들을 지칭한다. 예를 들어, ChenPhos는 하기 화학식의 구조를 가질 수 있다:

[0369] 

[0370] 여기서 R은 아릴 또는 알킬이다. 적합한 R 기의 예는 특히 시클로헥실, 페닐, t-부틸, 이소프로필, 에틸, 4-플루오로페닐 (4-FC_6H_4), 4-트리플루오로메틸페닐 (4-$CF_3C_6H_4$), 2-노르보르닐, 2-푸릴, o-아니시딜, 3,5-디메틸페닐 (3,5-$(CH_3)_2C_6H_3$), 3,5-디-트리플루오로메틸페닐 (3,5-$(CF_3)_2C_6H_3$), 3,5-디메틸-4-메톡시-페닐 (3,5-$(CH_3)_2$-4-(CH_3O)-C_6H_2), 1-나프틸을 포함한다. ChenPhos는, 다른 것들과 함께, P-키랄 포스핀 리간드의 하위세트이다.

[0371] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 적어도 3개의 탄소 원자를 함유하는 포화 고리계를 지칭한다. 시클로알킬은 모노시클릭 (1개의 고리를 가짐), 비시클릭 (2개의 고리를 가짐), 또는 폴리시클릭 (2개 이상의 고리를 가짐)일 수 있다. 예시적인 모노시클릭 시클로알킬 고리는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸을 포함한다.

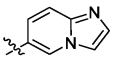
[0372] 본원에 사용된 용어 "카르보사이클"은 탄소만을 함유하는 포화 또는 불포화 고리계를 지칭한다. 카르보사이클은 시클로알킬 및 아릴 및 부분 포화 고리를 포함한다.

[0373] 본원에 사용된 용어 "할로"는 치환기로서의 할로겐, 구체적으로 클로로, 플루오로, 브로모 또는 아이오도를 지칭한다.

[0374] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릭" 및 "헤테로사이클"은 적어도 2개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 포화 고리계를 지칭한다. 예시적인 헤테로원자는 산소, 질소 및 황이다. 예시적인 헤테로시클릭 고리 (또는 헤테로사이클)는 옥시란, 아지리딘, 옥세탄, 옥솔란, 피롤리딘, 피페리딘 및 모르폴린

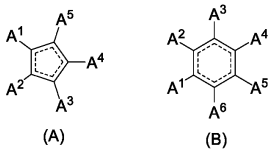
을 포함한다. 헤테로사이클은 예를 들어 서로 융합될 수 있는 모노사이클 (1개의 고리를 가짐), 비사이클 (2개의 고리를 가짐), 또는 폴리사이클 (2개 이상의 고리를 가짐)일 수 있다.

[0375] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 5 내지 10개의 고리 원자, 바람직하게는 5, 6, 9 또는 10개의 고리 원자를 갖고, 시클릭 배열에 공유된 6, 10 또는 14개의 π-전자를 갖고, 탄소 원자에 더하여 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다. 용어 "헤테로원자"는 질소, 산소 또는 황을 지칭하고, 임의의 산화된 형태의 질소 또는 황, 및 임의의 4급화된 형태의 염기성 질소를 포함한다. 헤테로아릴 기는, 예를 들어 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐을 포함한다. 용어 "비시클릭 헤테로아릴"은 헤테로아릴 고리가 1개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 융합된 기를 포함한다. 비제한적 예는 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐 및 퀴녹살리닐을 포함한다.

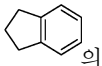
[0376] 2개 이상의 고리가 존재하는 경우에, 고리는 서로 별도로 배열될 수 있거나 또는 서로 연결될 수 있다. 2개의 고리가 서로 연결되는 경우에, 이들은 "융합" 배열 (또는 연결 모티프), "스피로" 배열, 또는 "가교" 배열로 연결될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "융합"은 2개의 고리가 서로 직접 및 즉시 연결된 2개의 "브리지헤드" 원자를 공유하는, 나란히 서로 연결된 배열을 지칭한다. "융합" 연결 모티프는 "스피로" 모티프에 오직 1개의 "브리지헤드" 원자가 존재한다는 점에서 "스피로" 연결 모티프와 상이하고; "브리지" 모티프에서 2개의 "브리지헤드" 원자가 서로 즉시 연결되지 않는다는 점에서 "브리지" 연결 모티프와 상이하다. 제1 고리가 제2 고리"와 융합된" 경우, "브리지헤드" 원자는 두 고리 모두에 속하는 것으로 해석된다. 따라서, 본원에 제공된 한 실시양태가 6-원 "카르보사이클"인 1개의 이러한 고리를 기재하는 경우에, 6개의 고리 원자는 2개의 "브리지헤드" 원자 및 4개의 추가의 원자를 포함한다. 또한, "카르보사이클"이 되기 위해 이들 모든 6개의 고리 원자는 탄소이다. 예를 들어, 기  는 1개의 브리지헤드 원자가 탄소가 아니기 때문에 "6-원 카르보사이클과 융합된 5-원 헤테로아릴"의 범주 밖에 있다.

[0377] 본원에 사용된 용어 "옥소"는 또 다른 원자에 이중 결합에 의해 연결된 치환기로서의 산소 원자를 지칭한다. 이는 "=O"로 표시될 수 있다. 용어 옥소는 탄소 원자를 제외한 카르보닐 기이다.

[0378] 본원에 사용된 용어 "오르토-, "메타-" 및 "파라-"는 고리계 상의 2개의 치환기 사이의 상대 위치를 지칭한다. 2개의 치환기가 서로 바로 인접한 (즉, 2개의 인접한 고리 원자에 직접 결합된) 경우에, 이들은 서로에 대해 "오르토-"로 지칭된다. 이들이 (이들이 결합되어 있는 2개의 고리 원자에 더하여) 1개의 다른 고리 원자에 의해 분리되는 경우, 이들은 서로에 대해 "메타-"로 지칭된다. 6-원 고리계의 경우에 2개의 치환기가 (이들이 결합되어 있는 2개의 고리 원자에 더하여) 2개의 다른 고리 원자에 의해 분리되는 경우, 이들은 서로에 대해 "파라-"로 지칭된다. 예를 들어, 하기 화학식 A의 경우, A^1 및 A^2, A^2 및 A^3, A^3 및 A^4, A^4 및 A^5, 및 A^5 및 A^1은 각각 서로에 대해 오르토-인 것으로 간주되고; A^1 및 A^3, A^2 및 A^4, A^3 및 A^5, A^4 및 A^1, 및 A^5 및 A^2는 각각 서로에 대해 메타-인 것으로 간주된다. 예를 들어, 하기 화학식 B의 경우, A^1 및 A^2, A^2 및 A^3, A^3 및 A^4, A^4 및 A^5, A^5 및 A^6, 및 A^6 및 A^1은 각각 서로에 대해 오르토-인 것으로 간주되고; A^1 및 A^3, A^2 및 A^4, A^3 및 A^5, A^4 및 A^6, 및 A^5 및 A^1, 및 A^6 및 A^2는 각각 서로에 대해 메타-인 것으로 간주되고; A^1 및 A^4, A^2 및 A^5, 및 A^3 및 A^6은 각각 서로에 대해 파라-인 것으로 간주된다.

[0379] 

[0380] 본원에 사용된 ⎓ 는 방향족계의 일부인 결합을 나타낸다. 이는 적절하게 및 대안적으로 방향족계가 어떻게 도시된 지에 따라 단일 결합 또는 이중 결합으로서 나타내어질 수 있다. 예를 들어,  는 2개의 부착 지

점에서 방향족계, 예컨대 페닐 고리와 융합된 5-원 카르보사이클을 나타내는 데 사용될 수 있다. ⎓ 결합은 단일 결합으로서 (예를 들어 의 일부로서) 또는 이중 결합으로서 (예를 들어 의 일부로서) 적절하게 나타내어질 수 있다.

[0381] 본원에 사용된 용어 "입체이성질체"는 동일한 결합에 의해 결합된 동일한 원자로 구성되지만 3차원 공간에서 상이하고 상호교환가능하지 않은 구조를 갖는 이성질체를 지칭한다. 입체이성질체의 용어는 서로 거울상이고 서로 중첩가능하지 않은 2종의 입체이성질체를 지칭하는 "거울상이성질체"를 포함한다. 한 쌍의 거울상이성질체의 일대일 혼합물은 "라세미" 혼합물로 지칭된다. 입체이성질체의 용어는 또한 적어도 2개의 비대칭 원자를 갖지만 서로 거울상이 아닌 2종의 입체이성질체를 지칭하는 "부분입체이성질체들" (또는 "부분입체이성질체")을 포함한다. 입체이성질체의 절대 입체화학은 칸-인골드 프렐로그(Cahn-Ingold Prelog) R S 시스템에 따라 명시될 수 있으며, 여기서 각각의 키랄 중심에서의 입체화학은 R 또는 S로서 지정된다. 절대 배위가 미지인 입체이성질체가 분리되는 경우에, 이들 입체중심은 이들이 나트륨 D 선의 파장에서 편광면을 회전시키는 방향 (우선성 또는 좌선성)에 따라 (+) 또는 (-)로 지정된다. 달리 명백하게 언급되지 않는 한, "거울상이성질체 1"은 언급된 분리 조건 하에 라세미 혼합물의 키랄 분리 동안 칼럼으로부터 제1 용리된 거울상이성질체를 지칭하고; "거울상이성질체 2"는 동일한 분리 동안 제2 용리된 거울상이성질체를 지칭한다. 때때로, 용리 순서는 (예를 들어 분리를 위한) 정제용 칼럼과 (예를 들어 순도 평가를 위한) 분석 칼럼 사이에서 상이하다. 명확성을 위해, "거울상이성질체 1" 및 "거울상이성질체 2"의 지정은 정제용 칼럼에 기초한다. 더욱이, 다수의 입체중심이 존재할 수 있고, 입체이성질체를 완전히 분리하기 위해 2회의 분리가 필요할 수 있다. 예를 들어, 제1 분리는 2개의 밴드를 생성하며, 제1 밴드는 "거울상이성질체 1/1" 및 "거울상이성질체 1/2"를 포함하여 용리되고, 제2 밴드는 "거울상이성질체 2/1" 및 "거울상이성질체 2/2"를 포함하여 용리된다. 후속 분리 (예를 들어 동일한 또는 상이한 칼럼 조건을 사용함)는 "거울상이성질체 1/1" (후속 분리에서 제1 용리 밴드)과 "거울상이성질체 1/2" (후속 분리에서 제2 용리 밴드) 사이를 분리하는 데 사용될 수 있다.

[0382] 본원에 사용된 용어 "면역-매개 질환"은 면역학적 경로가 중요한 병인론적 및/또는 병원성 역할을 하는 자가면역 또는 염증성 장애의 군을 포괄한다. 이러한 질환은 때때로 세포 항상성의 변경을 특징으로 한다. 면역-매개 질환은 환경 요인, 식이 습관, 감염원 및 유전적 소인에 의해 촉발될 수 있다. 면역-매개 질환은, 예를 들어 건선, 아토피성 피부염, 궤양성 결장염, 크론병, 이식편-대-숙주 질환, 류마티스 관절염 및 다발성 경화증을 포함한다. 면역-매개 질환은 자가-항체, T 세포, 시토카인, 보체 등에 의해 매개될 수 있다.

[0383] 본원에 사용된 용어 "자가-항체 유도된 자가면역 질환"은 면역계가 신체 자신의 조직 또는 기관을 공격하여 염증 및 손상을 유발하는 항체를 생산하는 경우에 발생하는 자가면역 질환의 유형을 지칭한다. 자가-항체 유도된 자가면역 질환은, 예를 들어 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스 관절염 (RA) 및 중증 근무력증 (MG)을 포함한다.

[0384] 본원에 사용된 용어 "치료하는"은 기존 증상 또는 장애의 진행 또는 중증도를 저지, 둔화, 정지 또는 역전시키는 것을 포함한다.

[0385] 본원에 사용된 용어 "환자"는 인간을 지칭한다.

[0386] 본원에 사용된 용어 "유효량"은 환자에게 단일 또는 다중 용량 투여 시, 진단 또는 치료 하의 환자에서 목적하는 효과를 제공하는 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양 또는 용량을 지칭한다.

[0387] 유효량은 공지된 기술을 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 환자에 대한 유효량을 결정하는 데 있어서, 환자의 종; 그의 크기, 연령 및 전반적 건강; 관련된 구체적 질환 또는 장애; 질환 또는 장애의 침범도 또는 중증도; 개별 환자의 반응; 투여되는 특정한 화합물; 투여 방식; 투여되는 제제의 생체이용률 특성; 선택된 용량 요법; 병용 의약의 사용; 개별 환자의 병력; 및 다른 관련 상황을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다수의 인자가 고려된다.

[0388] 본 개시내용의 화합물은 일반적으로 넓은 투여량 범위에 걸쳐 효과적이다. 예를 들어, 1일 투여량은 통상적으로 약 0.1 내지 약 15 mg/kg 체중의 범위 내에 속한다. 일부 경우에, 상기 언급된 범위의 하한치 미만의 투여량 수준이 보다 적절할 수 있지만, 다른 경우에 훨씬 더 많은 용량이 허용되는 부작용 하에 사용될 수 있고, 따라서 상기 투여량 범위는 어떠한 방식으로도 본 개시내용의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0389] 본 개시내용의 화합물은 바람직하게는 화합물을 생체이용가능하게 하는 임의의 경로, 예컨대 경구 및 경피 경로

에 의해 투여되는 제약 조성물로서 제제화된다. 가장 바람직하게는, 이러한 조성물은 경구 투여를 위한 것이다. 이러한 제약 조성물 및 그의 제조 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Adejare, Editor, 23rd Edition, Elsevier Academic Press, 2020] 참조).

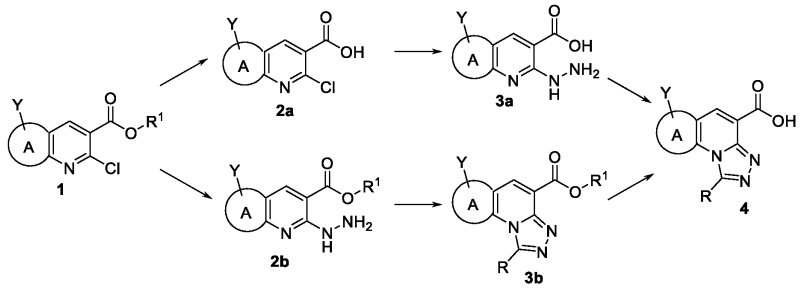
[0390] 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 널리 공지되고 인지된 방법에 의해 하기 제조예 및 실시예에 따라 제조될 수 있다. 이들 제조예 및 실시예의 단계에 적합한 반응 조건은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 용매 및 공-시약의 적절한 치환은 관련 기술분야의 기술 내에 있다. 마찬가지로, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 합성 중간체가 필요에 따라 또는 목적하는 바에 따라 다양한 널리 공지된 기술에 의해 단리 및/또는 정제될 수 있고, 빈번하게, 다양한 중간체를 정제 없이 또는 거의 없이 후속 합성 단계에서 직접 사용하는 것이 가능할 것임을 인지할 것이다. 예시로서, 제조예 및 실시예의 화합물은, 예를 들어 실리카 겔 정제에 의해 단리되거나, 여과 또는 결정화에 의해 직접 단리될 수 있다. 또한, 통상의 기술자는 일부 상황에서 모이어티가 도입되는 순서가 중요하지 않다는 것을 인지할 것이다. 본 개시내용의 화합물을 제조하는 데 요구되는 단계의 특정한 순서는 합성되는 특정한 화합물, 출발 화합물, 및 치환된 모이어티의 상대적 불안정성에 따라 달라지며, 통상의 화학자에 의해 널리 인지된다. 모든 치환기는, 달리 나타내지 않는 한, 이전에 정의된 바와 같고, 모든 시약은 관련 기술분야에 널리 공지 및 인지되어 있다.

[0391] 특정 약어는 하기와 같다: "BSA"는 소 혈청 알부민을 지칭하고; "CMV"는 시토메갈로바이러스를 지칭하고; "DCM"은 디클로로메탄을 지칭하고; "DMA"는 디메틸아세트아미드를 지칭하고; "DMEM"은 둘베코 변형 이글 배지를 지칭하고; "DMF"는 디메틸포름아미드를 지칭하고; "DMF-DMA"는 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈을 지칭하고; "DMSO"는 디메틸 술폭시드를 지칭하고; "DPBS"는 둘베코 포스페이트-완충 염수를 지칭하고; "EGFP"는 증진된 녹색 형광 단백질을 지칭하고; "EtOAc"는 에틸 아세테이트를 지칭하고; "FBS"는 태아 소 혈청을 지칭하고; "hr/hrs"는 시간을 지칭하고; "MeOH"는 메탄올을 지칭하고; "min"은 분을 지칭하고; "SFC"는 초임계 유체 크로마토그래피를 지칭하고; "THF"는 테트라히드로푸란을 지칭한다.

[0392] 임의적인 단계에서, 임의의 상기 실시양태에 따른 화합물의 제약상 허용되는 염은 표준 조건 하에 적합한 용매 중에서 화합물의 적절한 유리 염기와 적절한 제약상 허용되는 산의 반응에 의해 형성될 수 있다. 이러한 염의 형성은 관련 기술분야에 널리 공지 및 인지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Gould, P.L., "Salt selection for basic drugs," International Journal of Pharmaceutics, 33: 201-217 (1986); Bastin, R.J., et al. "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities," Organic Process Research and Development, 4: 427-435 (2000); and Berge, S.M., et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19, (1977). "Salt selection for basic drugs," International Journal of Pharmaceutics, 33: 201-217 (1986)]을 참조한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 임의의 상기 실시양태에 따른 화합물이 제약상 허용되는 염으로 용이하게 전환되고, 그로서 단리될 수 있음을 인지할 것이다.

[0393] 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 공지된 다양한 절차에 의해 제조될 수 있으며, 이들 중 일부는 하기 반응식, 제조예 및 실시예에 예시되어 있다. 기재된 각각의 경로에 대한 구체적 합성 단계는 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 각각의 제약상 허용되는 염을 제조하기 위해 상이한 방식으로, 또는 상이한 반응식으로부터의 단계와 함께 조합될 수 있다. 하기 반응식에서의 각각의 단계의 생성물은, 예를 들어 추출, 증발, 침전, 크로마토그래피, 여과, 연화처리 및 결정화를 포함한 관련 기술분야에 널리 공지된 통상적인 방법에 의해 회수될 수 있다. 하기 반응식에서, 모든 가변기 및 치환기는 달리 나타내지 않는 한 이전에 정의된 바와 같다. 시약 및 출발 물질은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 입수가능하다.

[0394] 반응식 1. 화합물 4의 제조를 위한 반응식



[0395]

[0396] 반응식 1은 카르복실산 화합물 4의 합성을 위한 반응식을 도시한다. 모든 가변기는 화학식 I에 대해 상기 정의된 바와 같다. 추가로, R^1은 알킬 기, 예컨대 C_{1-3} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R은 수소이다.

[0397] 화합물 1은 카르복실산 화합물 2a를 제공하기에 충분한 조건 하에 가수분해된다. 예를 들어, 화합물 1을 적합한 유기 용매, 물 또는 그의 혼합물 중에 용해시킬 수 있다. 이어서 과량의 염기 (예를 들어, 수산화리튬)를 용액에 첨가하고, 주위 온도에서 수시간 동안 교반한다. 반응의 완료 시 (예를 들어, 박층 크로마토그래피 (TLC)로 모니터링함으로써), 산 (예를 들어, 1N 염산)을 사용하여 용액의 pH를 약 3으로 조정한다. 이어서 생성된 혼합물을 적합한 유기 용매 (예를 들어, 에틸 아세테이트)로 추출하고, 합한 유기 층을 (예를 들어, 무수 황산나트륨 상에서) 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 2a를 수득한다.

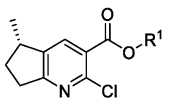
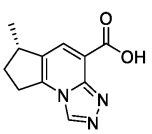
[0398] 이어서 화합물 2a는 화합물 3a를 제공하기에 충분한 조건 하에 (예를 들어, 친핵성 방향족 치환을 통해) 히드라진과 접촉된다. 예를 들어, 화합물 2a를 적합한 유기 용매 (1,4-디옥산)에 녹인다. 이어서 과량의 히드라진을 용액에 첨가하고, 적합한 온도 (예를 들어, 40-80℃)에서 수시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 화합물 3a를 수득한다.

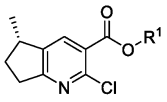
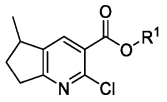
[0399] 화합물 3a는 화합물 4를 제공하기에 충분한 조건 하에 적합한 유기 산과 접촉된다. 예를 들어, 화합물 3a 및 포름산의 혼합물을 적합한 온도 (예를 들어, 60 내지 100℃)에서 수시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 R이 수소인 화합물 4를 수득한다. 일부 실시양태에서, 화합물 4는 후처리 또는 정제 없이 추가의 반응에 사용될 수 있다.

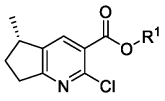
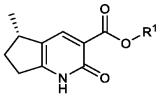
[0400] 대안적으로, 화합물 1은 화합물 2b를 제공하기에 충분한 조건 하에 (예를 들어, 친핵성 방향족 치환을 통해) 히드라진과 접촉된다. 예를 들어, 화합물 1을 적합한 유기 용매 (예를 들어, 에탄올)에 녹일 수 있다. 이어서 과량의 히드라진을 용액에 첨가하고, 적합한 온도 (예를 들어, 80-100℃)에서 수시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 후처리하고 (예를 들어, 온화한 염기로 켄칭함으로써), 적합한 용매 (예를 들어, 에틸 아세테이트)로 추출하고, 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 정제하여 (예를 들어, 실리카 겔 크로마토그래피) 화합물 2b를 수득한다.

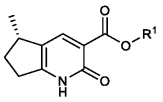
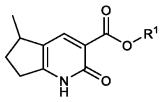
[0401] 화합물 2b는 화합물 3b를 제공하기에 충분한 조건 하에 적합한 유기 산과 접촉된다. 예를 들어, 화합물 2b 및 포름산의 혼합물을 적합한 온도 (예를 들어, 60-100℃)에서 수시간 동안 가열할 수 있다. 이어서 생성된 혼합물을 적합한 유기 용매 (예를 들어, 에틸 아세테이트)로 추출하고, 건조 (예를 들어, 무수 황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 R이 수소인 화합물 3b를 수득한다.

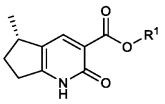
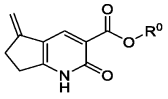
[0402] 화합물 3b는 카르복실산 화합물 4를 제공하기에 충분한 조건 하에 가수분해된다. 예를 들어, 화합물 1을 적합한 유기 용매 (예를 들어, THF, MeOH), 물 또는 그의 혼합물 중에 용해시킬 수 있다. 이어서 과량의 염기 (예를 들어, 수산화리튬)를 용액에 첨가하고, 주위 온도에서 수시간 동안 교반한다. 반응 완료 시, 산 (예를 들어, 1N 염산)을 사용하여 용액의 pH를 약 3으로 조정한다. 이어서 생성된 혼합물을 적합한 유기 용매 (예를 들어, 에틸 아세테이트)로 추출하고, 건조 (예를 들어, 무수 황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 4를 수득한다.

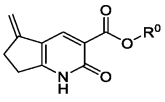
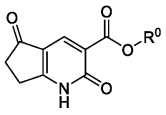
[0403] 일부 실시양태에서, 반응식 1의 화합물 1은  이고, 반응식 1의 화합물 4는  이다.

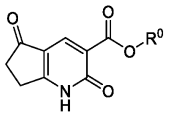
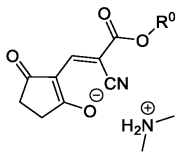
[0404] 일부 실시양태에서,  는 적합한 방법을 사용하여, 예컨대 적합한 조건 하에 칼럼 크로마토그래피를 사용한 키랄 분리를 통해  의 라세미 혼합물을 분리함으로써 제조될 수 있다.

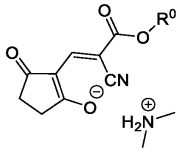
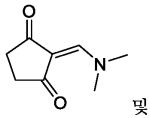
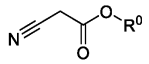
[0405] 일부 실시양태에서,  는 상기 실시양태 (예컨대 실시양태 58)에서 제공된 바와 같이  로부터 제조될 수 있다.

[0406] 일부 실시양태에서,  는 적합한 방법을 사용하여, 예컨대 적합한 조건 하에 칼럼 크로마토그래피를 사용한 키랄 분리를 통해  의 라세미 혼합물을 분리함으로써 제조될 수 있다.

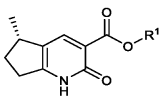
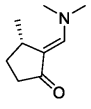
[0407] 일부 실시양태에서, 상기 실시양태 (예컨대 실시양태 36 내지 47)에 기재된 바와 같이  을  로부터 제조하는 방법이 본원에 제공된다.

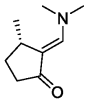
[0408] 일부 실시양태에서, 상기 실시양태 (예컨대 실시양태 48)에 기재된 바와 같이  을  로부터 제조하는 방법이 본원에 제공된다.

[0409] 일부 실시양태에서, 상기 실시양태에 기재된 바와 같이  을  로부터 제조하는 방법이 본원에 제공된다.

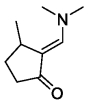
[0410] 일부 실시양태에서, 상기 실시양태에 기재된 바와 같이  을  및  로부

터 제조하는 방법이 본원에 제공된다.

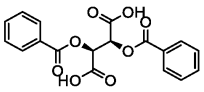
[0411] 대안적으로, 일부 실시양태에서, 상기 실시양태에 기재된 바와 같이  을  로부터 제조하는 방법이 본원에 제공된다.

[0412] 일부 실시양태에서,  을 제조하는 방법으로서,

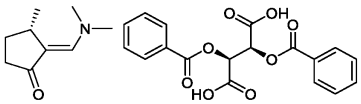
[0413] 하기 화학식의 라세미 혼합물을

[0414] 

[0415] 하기 화학식의 화합물과,

[0416] 

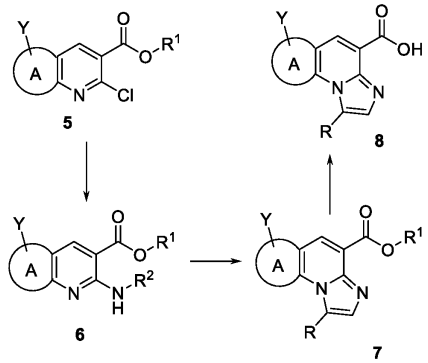
[0417] 하기 화학식의 공-결정을 제공하기에 충분한 조건 하에 접촉시키는 것

[0418]  ;

[0419] 및 공-결정을 중탄산나트륨 또는 탄산칼륨의 수용액과 접촉시키는 것

[0420] 에 의한 방법이 본원에 제공된다.

[0421] 반응식 2. 화합물 8의 제조를 위한 반응식

[0422] 

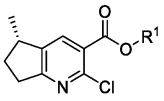
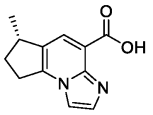
[0423] 반응식 2는 카르복실산 중간체 8의 합성을 위한 반응식을 도시한다. 모든 가변기는 화학식 I에 대해 상기 정의된 바와 같다. 추가로, R^2는 H, $-CH_2CH(OCH_3)_2$ 또는 $-CH_2C(O)R$이다. 일부 실시양태에서, R은 수소이다.

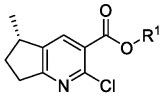
[0424] 화합물 5는 화합물 6을 제공하기에 충분한 조건 하에, 예컨대 부흐발트 반응을 통한 아미노화에 의해 전환된다. 예를 들어, 화합물 5를 적합한 용매 (예를 들어 톨루엔) 중에서 tert-부틸 카르바메이트, 적절한 팔라듐 촉매 (예를 들어, 아세트산팔라듐 (II)), 적절한 리간드 (예를 들어, 2-디시클로헥실포스피오-2',4',6'-트리이소프로필비페닐), 및 적절한 염기 (예를 들어, 탄산세슘)로 처리하고, 적합한 온도 (예를 들어 60-120℃)에서 수시간 동안 가열한다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 정제하여 화합물 6을 수득한다.

[0425] 대안적으로, 화합물 5는 화합물 6으로의 친핵성 방향족 치환을 통해 아미노아세트알데히드 등가물로 아미노화된다. 예를 들어, 화합물 5를 적합한 온도 (예를 들어, 60-120℃)에서 수시간 동안 가열하면서 적합한 용매 (예를 들어, 에탄올) 중에서 아미노아세트알데히드 디메틸 아세탈로 처리한다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 정제하여 화합물 6을 수득한다.

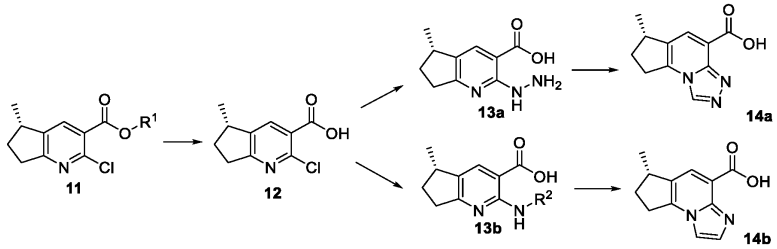
[0426] 화합물 6은 이미다졸 화합물 7을 제공하기에 충분한 조건 하에, 예컨대 할로아세트알데히드 또는 할로메틸케톤을 사용한 고리화에 의해 전환된다. 예를 들어, R^2가 H인 경우, 화합물 6을 적합한 용매 (예를 들어, 에탄올) 중에서 클로로아세트알데히드로 처리하고, 적합한 온도 (예를 들어, 60-100℃)에서 수시간 동안 가열한다. R^2가 $CH_2CH(OCH_3)_2$인 경우, 화합물 6을 적합한 용매 (예를 들어, 크실렌) 중에서 할로메틸케톤으로 처리하고, 적합한 온도 (예를 들어, 140℃)에서 수시간 동안 가열한다. 어느 경우든, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 정제하여 화합물 7을 수득한다.

[0427] 화합물 7은 카르복실산 중간체 화합물 8을 제공하기에 충분한 조건 하에 (예를 들어, 가수분해에 의해) 전환된다. 예를 들어, 화합물 7을 적합한 유기 용매 (예를 들어, THF, MeOH), 물 또는 그의 혼합물에 녹이고, 과량의 강염기 (예를 들어, 수산화리튬)로 처리하고, 주위 온도에서 수시간 동안 교반한다. 용액의 pH는 산 (예를 들어, 1N 염산 등)을 사용하여 약 3으로 조정된다. 고체를 여과하고, 물로 세척하여 화합물 8을 수득한다.

[0428] 일부 실시양태에서, 반응식 2의 화합물 5는  이고, 반응식 2의 화합물 8은  이다.

[0429] 대안적으로, 화합물 1 또는 5가 화합물 11,  인 경우에, 화합물 4 및 8은 각각 하기 반응식 2a를 통해 제조될 수 있고, 각각 화합물 14a 및 14b로서 나타내었다:

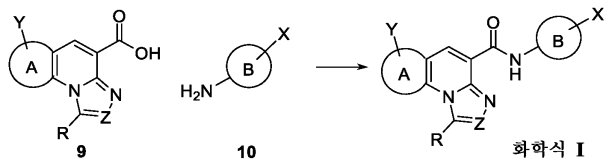
[0430] 반응식 2a. 화합물 14a 및 14b의 제조를 위한 반응식



[0431]

[0432] 반응식 2a는 화합물 11로부터의 화합물 14a 및 14b의 합성을 위한 반응식을 도시한다. 모든 가변기는 반응식 1 및 2와 관련하여 상기 정의된 바와 같다.

[0433] 반응식 3. 화학식 I의 화합물의 제조를 위한 반응식



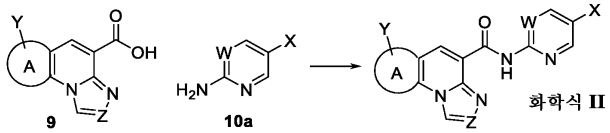
[0434]

[0435] 반응식 3은 화학식 I의 화합물의 합성을 위한 반응식을 도시한다. 모든 가변기는 화학식 I에 대해 상기 정의된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 카르복실산 화합물 9는 카르복실산 화합물 14a 또는 14b의 형태를 취한다.

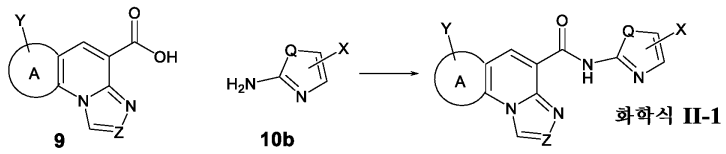
[0436] 카르복실산 화합물 9는 화학식 I의 화합물을 제공하기에 충분한 조건 하에 (예를 들어, 아미드 커플링 반응을 통해) 적절한 아민 화합물 10과 접촉된다. 예를 들어, 카르복실산 9 및 적절한 아민 화합물 10을 적합한 용매 (예를 들어, 디클로로메탄)에 녹이고, 적절한 촉매 (예를 들어, 피리딘) 및 적절한 염소화제 (예를 들어, 포스포릴 클로라이드)로 처리하고, 주위 온도에서 수시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔

류물을 적합한 용매 (예를 들어, DMF)로 연화처리한다. 고체를 여과하여 화학식 I의 화합물을 수득한다. 일부 실시양태에서, 중간체 화합물 9는 상기 기재된 화합물 4이다. 일부 실시양태에서, 중간체 화합물 9는 상기 기재된 화합물 8이다.

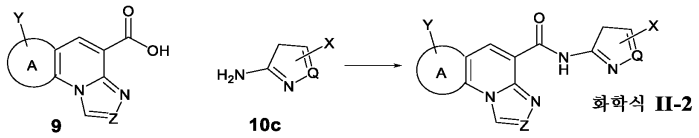
[0437] 일부 실시양태에서, 화합물 10은 화합물 10a이고, 화학식 I의 화합물은 W가 상기 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물이다.

[0438] 

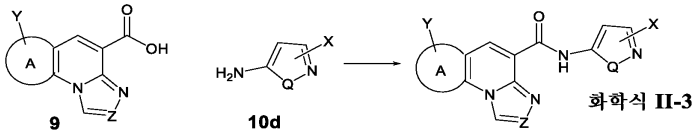
[0439] 일부 실시양태에서, 화합물 10은 10b이고, 화학식 I의 화합물은 Q가 상기 정의된 바와 같은 화학식 II-1의 화합물이다.

[0440] 

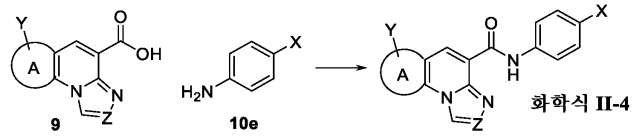
[0441] 일부 실시양태에서, 화합물 10은 10c이고, 화학식 I의 화합물은 Q가 상기 정의된 바와 같은 화학식 II-2의 화합물이다.

[0442] 

[0443] 일부 실시양태에서, 화합물 10은 10d이고, 화학식 I의 화합물은 Q가 상기 정의된 바와 같은 화학식 II-3의 화합물이다.

[0444] 

[0445] 일부 실시양태에서, 화합물 10은 화합물 10e이고, 화학식 I의 화합물은 화학식 II-4의 화합물이다.

[0446] 

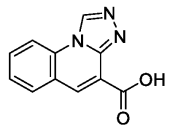
[0447] 일부 실시양태에서, 화합물 9의 고리 A는 페닐이고, 따라서 화학식 II의 화합물은 Y가 수소인 경우에 화학식 IV와 또한 일치한다.

[0448] 일부 실시양태에서, 화합물 9의 고리 A는  이고, 따라서 화학식 II의 화합물은 또한 화학식 III의 화합물을 포함한다.

[0449] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-1, I-2, I-3, II-1, II-2, II-3, II-1A, III-1, III-2, III-3, III-1A, IV-1, IV-2, IV-3, IV-1A, V-1, V-2, V-3 또는 V-4의 형태를 취하고, 기재된 것과 유사한 적합한 출발 물질 및 방법으로부터 제조될 수 있다.

[0450] 제조예 1

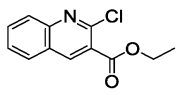
[0451] [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀린-4-카르복실산



[0452]

[0453] 단계 1

[0454] 에틸 2-클로로퀴놀린-3-카르복실레이트

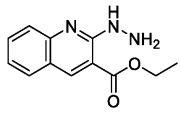


[0455]

[0456] 에틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트 (1 g, 4.37 mmol)를 톨루엔 (10 mL) 중 N,N-디이소프로필에틸아민 (2.29 mL, 13.1 mmol) 및 포스포릴 클로라이드 (4.1 g, 26 mmol)와 혼합하였다. 혼합물을 120℃에서 18시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (12 g)에 의해 용리액으로서 석유 에테르 중 에틸 아세테이트를 사용하여 0-10%의 농도 구배로 정제하여 투명한 무색 오일을 수득하였다. 이 오일을 석유 에테르 (20 mL)로 20℃에서 10분 동안 연화처리하여 에틸 2-클로로퀴놀린-3-카르복실레이트를 백색 고체 (0.713 g, 61.5%)로서 수득하였다. ES/MS (m/z): 236.1 (M+H).

[0457] 단계 2

[0458] 에틸 2-히드라지닐퀴놀린-3-카르복실레이트

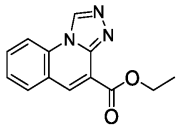


[0459]

[0460] 에틸 2-클로로퀴놀린-3-카르복실레이트 (500 mg, 1.89 mmol)를 에탄올 (10 mL) 중에 용해시켰다. 히드라진 (250 mg, 7.72 mmol)을 도입하고, 혼합물을 40℃에서 18시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼(20 g)에 의해 용리액으로서 석유 에테르 중 에틸 아세테이트를 사용하여 0-33%의 농도 구배로 정제하여 에틸 2-히드라지닐퀴놀린-3-카르복실레이트를 황색 고체 (240 mg, 50.7%)로서 수득하였다. ES/MS (m/z): 232.2 (M+H).

[0461] 단계 3

[0462] 에틸 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀린-4-카르복실레이트

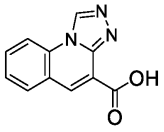


[0463]

[0464] 에틸 2-히드라지닐퀴놀린-3-카르복실레이트 (240 mg, 0.96 mmol)를 포름산 (5 mL) 중에서 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 포화 수성 탄산나트륨 용액 (30 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 에틸 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀린-4-카르복실레이트를 황색 고체 (240 mg, 98.8%)로서 수득하였다. ES/MS (m/z): 242.2 (M+H).

[0465] 단계 4

[0466] [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀린-4-카르복실산

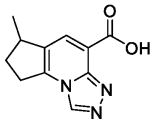


[0467]

[0468] 에틸 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀린-4-카르복실레이트 (240 mg, 0.945 mmol)를 THF (8 mL) 및 물 (1 mL)의 혼합물 중에서 교반하였다. 수산화리튬 (200 mg, 4.77 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 유기부를 제거한 다음, 용액의 pH를 1N HCl 수용액을 첨가하여 약 3으로 조정하였다. 고체를 여과하고, 물로 세척하여 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀린-4-카르복실산을 담황색 고체 (204 mg, 96.5%)로서 수득하였다. ES/MS (m/z): 214.2 (M+H).

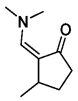
[0469] 제조예 2

[0470] 6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복실산

[0471] 

[0472] 단계 1

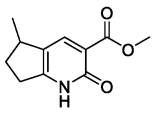
[0473] (Z)-2-((디메틸아미노)메틸렌)-3-메틸시클로펜탄-1-온

[0474] 

[0475] 아이오딘화제1구리 (56 g, 294 mmol) 및 트리부틸포스핀 (150 mL, 570 mmol)을 THF (300 mL) 중에서 N_2 하에 10분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. 그 후, 메틸리튬 (디에틸 에테르 중 1.6 mol/L) (180 ml, 290 mmol)을 적가하였다. 첨가가 완결된 후, 혼합물을 N_2 하에 -78℃에서 30분 동안 추가로 교반하였다. 이어서 삼플루오린화붕소 디에틸 에테레이트 (34 mL, 268.8 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 5분 동안 교반하였다. 시클로펜트-2-엔-1-온(20 g, 243.6 mmol)을 또한 첨가하였다. 이 혼합물을 -68℃에서 10분 동안 교반하고, -55℃로 가온하고, 20분 동안 교반한 다음, -40℃로 다시 가온하고, N_2 하에 10분 동안 교반하였다. 이어서 DMF-DMA (81 mL, 607 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20℃로 가온하고, N_2 하에 16시간 동안 교반하였다. 황색 혼합물을 포화 수성 NaCl 용액 (500 mL)에 붓고, EtOAc (4 x 200 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (330 g)에 의해 용리액으로서 석유 에테르 중 EtOAc를 0-100%의 농도 구배로 사용하여 정제하여 (Z)-2-((디메틸아미노)메틸렌)-3-메틸시클로펜탄-1-온을 황색 오일 (34 g, 82%)로서 수득하였다. ES/MS (m/z): 154.2 (M+H).

[0476] 단계 2

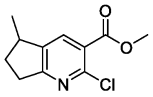
[0477] 메틸 5-메틸-2-옥소-2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트

[0478] 

[0479] (Z)-2-((디메틸아미노)메틸렌)-3-메틸시클로펜탄-1-온 (13.46 g, 87.85 mmol)을 MeOH (100 mL) 중에 용해시켰다. 이 혼합물에, 피페리딘 (7.5 g, 88 mmol)을 첨가하고, 이어서 메틸 시아노아세테이트 (17.6 g, 176 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80℃로 가열하고, 18시간 동안 유지하였다. 그 후, 휘발성 유기부를 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (120 g)에 의해 용리액으로서 석유 에테르 중 EtOAc를 사용하여 0-60%의 농도 구배로 정제하여 메틸 5-메틸-2-옥소-2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트를 갈색 고체 (14 g, 69%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 7.96 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.19 (d, J= 6.9 Hz, 3H).

[0480] 단계 3

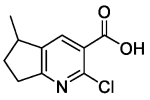
[0481] 메틸 2-클로로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트

[0482] 

[0483] 톨루엔 (5 mL) 중 메틸 5-메틸-2-옥소-2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트 (2 g, 9.65 mmol)를 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.3 mL, 19 mmol)에 첨가하고, 이어서 포스포릴 클로라이드 (10 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃로 16시간 동안 가열하였다. 그 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (40 g, 석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 메틸 2-클로로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트를 황색 오일 (800 mg, 35.3%)로서 수득하였다. ES/MS (m/z): 226.0 (M+H).

[0484] 단계 4

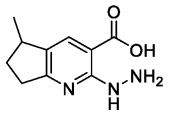
[0485] 2-클로로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실산

[0486] 

[0487] 메틸 2-클로로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트 (800 mg, 3.4 mmol)를 THF (6 mL), MeOH (3 mL), 및 물 (1.5 mL)의 혼합물 중에 용해시켰다. 수산화리튬 (330 mg, 16.5 mmol)을 이 용액에 첨가하고, 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후, 용액의 pH를 1N HCl을 사용하여 약 3으로 조정하였다. 이어서 이 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축 건조시켰다. 이와 같이 하여 2-클로로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실산을 백색 고체 (570 mg, 79.1%)로서 수득하였다. ES/MS (m/z): 212.1 (M+H).

[0488] 단계 5

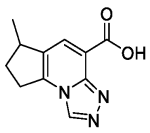
[0489] 2-히드라진일-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실산

[0490] 

[0491] 2-클로로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실산 (400 mg, 1.89 mmol)을 1,4-디옥산 (8 mL)에 첨가하였다. 이 혼합물에, 히드라진 (2 g, 61.8 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 2-히드라진일-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실산을 황색 오일 (400 mg, 91.9%)로서 수득하였다. ES/MS (m/z): 208.2 (M+H).

[0492] 단계 6

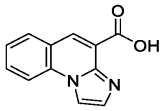
[0493] 6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복실산

[0494] 

[0495] 2-히드라진일-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실산 (400 mg, 1.7 mmol)을 포름산(10 mL)에 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 감압 하에 농축 건조시켜 6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복실산을 황색 오일 (320 mg, 59.4%)로서 수득하였다. ES/MS (m/z): 218.2 (M+H).

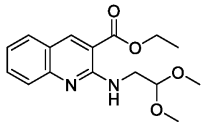
[0496] 제조예 3

[0497] 이미다조[1,2-a]퀴놀린-4-카르복실산

[0498] 

[0499] 단계 1

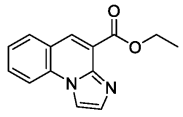
[0500] 에틸 2-((2,2-디메톡시에틸)아미노)퀴놀린-3-카르복실레이트

[0501] 

[0502] 에틸 2-클로로퀴놀린-3-카르복실레이트 (1 g, 4.12 mmol)를 에탄올 (10 mL) 중에 용해시키고, 아미노아세트알데히드 디메틸 아세탈 (4.6 mL, 42 mmol)을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 80℃로 가열하고, 2일 동안 유지하였다. 그 후, 이 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (12 g, 석유 에테르 중 0-2% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 에틸 2-((2,2-디메톡시에틸)아미노)퀴놀린-3-카르복실레이트를 황색 오일 (1.02 g, 78.3%)로서 수득하였다. ES/MS (m/z): 305.3 (M+H).

[0503] 단계 2

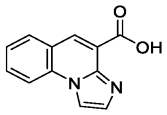
[0504] 에틸 이미다조[1,2-a]퀴놀린-4-카르복실레이트

[0505] 

[0506] 에틸 2-((2,2-디메톡시에틸)아미노)퀴놀린-3-카르복실레이트 (300 mg, 0.95 mmol)를 크실렌(10 mL) 중에서 아세트산 (1 mL, 17.4 mmol)과 함께 140℃에서 18시간 동안 교반하였다. 그 후, 이 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (12 g, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 에틸 이미다조[1,2-a]퀴놀린-4-카르복실레이트를 회색 고체 (115 mg, 47.8%)로서 수득하였다. ES/MS (m/z): 241.2 (M+H).

[0507] 단계 3

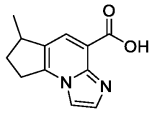
[0508] 이미다조[1,2-a]퀴놀린-4-카르복실산

[0509] 

[0510] 에틸 이미다조[1,2-a]퀴놀린-4-카르복실레이트 (115 mg, 0.454 mmol)를 THF (2 mL) 및 물 (0.5 mL)의 혼합물 중에서 교반하였다. 수산화리튬 (91 mg, 2.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 유기부를 제거하였다. 용액의 pH를 1N HCl 용액을 첨가하여 약 3으로 조정하였다. 이 고체를 여과하고, 물로 세척하여 이미다조[1,2-a]퀴놀린-4-카르복실산을 회색 고체 (60 mg, 60.3%)로서 수득하였다. ES/MS (m/z): 213.1 (M+H).

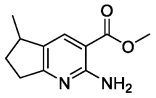
[0511] 제조예 4

[0512] 6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e]이미다조[1,2-a]피리딘-4-카르복실산

[0513] 

[0514] 단계 1

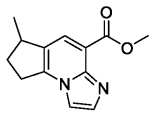
[0515] 메틸 2-아미노-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트

[0516] 

[0517] 메틸 2-클로로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트 (2 g, 8.86 mmol)를 톨루엔 (20 mL)에 첨가하였다. 이어서 tert-부틸 카르바메이트 (4.3 g, 36 mmol)를 첨가하고, 이어서 탄산세슘 (8.6 g, 26 mmol), 아세트산팔라듐 (II) (400 mg, 1.8 mmol), 및 2-디시클로헥실포스피오-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (1.73 g, 3.6 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 질소 하에 120℃로 가열하고, 16시간 동안 유지하였다. 그 후, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (12 g, 석유 에테르 중 0-40% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 메틸 2-아미노-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트를 황색 오일 (1.8 g, 89%)로서 수득하였다. ES/MS (m/z): 207.1 (M+H).

[0518] 단계 2

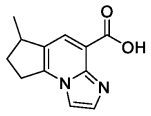
[0519] 메틸 6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e]이미다조[1,2-a]피리딘-4-카르복실레이트

[0520] 

[0521] 메틸 2-아미노-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트 (1.9 g, 8.3 mmol)를 에탄올 (50 mL)에 넣었다. 클로로아세트알데히드 (3.3 g, 17 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (12 g, 석유 에테르 중 0-40% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 메틸 6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e]이미다조[1,2-a]피리딘-4-카르복실레이트를 황색 고체 (1.5 g, 63%)로서 수득하였다. ES/MS (m/z): 231.1 (M+H).

[0522] 단계 3

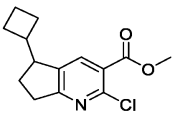
[0523] 6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e]이미다조[1,2-a]피리딘-4-카르복실산

[0524] 

[0525] 메틸 6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e]이미다조[1,2-a]피리딘-4-카르복실레이트 (1.5 g, 6.5 mmol)를 MeOH (6 mL), THF (12 mL), 및 물 (3 mL)의 혼합물 중에서 교반하였다. 이 혼합물에, 수산화리튬 (640 mg, 26 mmol)을 첨가하고, 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 유기부를 제거한 다음, 용액의 pH를 1N HCl 용액을 첨가하여 약 3으로 조정하였다. 고체를 여과하고, 물로 세척하여 6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e]이미다조[1,2-a]피리딘-4-카르복실산을 회백색 고체 (1 g, 71%)로서 수득하였다. ES/MS (m/z): 216.9 (M+H).

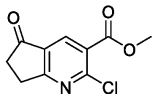
[0526] 제조예 5

[0527] 메틸 2-클로로-5-시클로부틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트

[0528] 

[0529] 단계 1

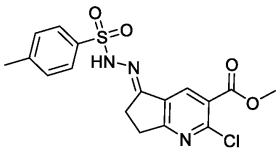
[0530] 메틸 2-클로로-5-옥소-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트

[0531] 

[0532] 옥시염화인 (3 g, 0.02 mol)에 이어서 디이소프로필에틸아민 (2 g, 0.02 mol)을 톨루엔 (20 mL) 중 메틸 2,5-디옥소-2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트 (2 g, 9 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-40% EtOAc의 구배로 용리시키면서 정제하여 메틸 2-클로로-5-옥소-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트 (734 mg, 30%)를 황색 고체로서 수득하였다. ES/MS (m/z): 225.9 (M+H).

[0533] 단계 2

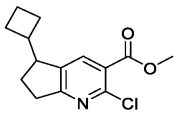
[0534] 메틸 (Z)-2-클로로-5-(2-토실히드라진일리덴)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트

[0535] 

[0536] 4-메틸벤젠술폰산 히드라지드 (825 mg, 4.34 mmol)를 MeOH (10.0 mL) 중 메틸 2-클로로-5-옥소-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트 (1.00 g, 4.34 mmol)의 용액에 25℃에서 첨가하였다. 용액을 N_2 분위기 하에 주위 온도에서 6시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 차가운 에테르로 세척하고, 건조시켜 메틸 (Z)-2-클로로-5-(2-토실히드라진일리덴)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트 (1.75 g, 99+%)를 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. ES/MS (m/z): 393.9 (M+H).

[0537] 단계 3

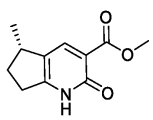
[0538] 메틸 2-클로로-5-시클로부틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트

[0539] 

[0540] 시클로부틸보론산 (673 mg, 6.67 mmol)을 1,4-디옥산 (15.0 mL) 중 메틸 (Z)-2-클로로-5-(2-토실히드라진일리덴)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트 (1.75 g, 4.44 mmol) 및 탄산세슘 (2.19 g, 6.67 mmol)의 용액에 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 물 (20 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NaCl로 세척하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-20% EtOAc의 구배로 용리시키면서 정제하여 메틸 2-클로로-5-시클로부틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트 (451 mg, 37%)를 황색 오일로서 수득하였다. ES/MS (m/z): 266.1 (M+H).

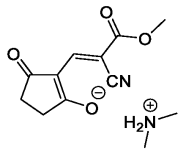
[0541] 제조예 6

[0542] 메틸 (S)-5-메틸-2-옥소-2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트

[0543] 

[0544] 단계 1

[0545] (E)-2-(2-시아노-3-메톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-3-옥소시클로펜트-1-엔-1-올레이트 디메틸암모늄

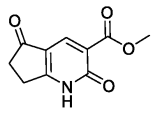


[0546]

[0547] DMF-DMA (58.3 g, 489.3 mmol)를 톨루엔 (120 mL) 중 시클로펜탄-1,3-디온 (40 g, 407.7 mmol)의 용액에 0-10℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 30-40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 톨루엔 (160 mL) 및 메틸 2-시아노아세테이트 (48.5 g, 489.3 mmol)를 0-10℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25-35℃에서 16시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 톨루엔 (160 mL)으로 세척하였다. 케이크를 감압 하에 45-55℃에서 건조시켜 (E)-2-(2-시아노-3-메톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-3-옥소시클로펜트-1-엔-1-올레이트 디메틸암모늄을 갈색-황색 고체 (86.0 g, 78.2%)로서 수득하였다. ES/MS m/z: 252.11 ($C_{12}H_{16}N_2O_4$); 유리 염기로서 ES/MS m/z: 208.13 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ ppm 2.10-2.30 (m, 4 H), 2.55 (s, 6 H), 3.65 (s, 3 H), 7.62 (s, 1 H), 7.97 - 8.38 (brs, 1 H).

[0548] 단계 2

[0549] 메틸 2,5-디옥소-2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트

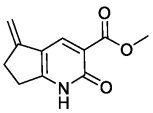


[0550]

[0551] 아세트산 (228.5 g, 3.81 mol)을 톨루엔 (2.4 L) 중 (E)-2-(2-시아노-3-메톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-3-옥소시클로펜트-1-엔-1-올레이트 디메틸암모늄 (80 g, 317.1 mmol)의 용액에 0-10℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 85-95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 톨루엔 (160 mL)으로 세척하였다. 케이크를 감압 하에 45-55℃에서 건조시켜 메틸 2,5-디옥소-2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트를 갈색 고체 (39.1 g, 49.5%)로서 수득하였다. ES/MS m/z: 208.06 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d6): ppm 2.45-2.65 (m, 2 H), 2.90-3.10 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 8.06 (s, 1 H), 12.90 (brs, 1 H).

[0552] 단계 3

[0553] 메틸 5-메틸렌-2-옥소-2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트

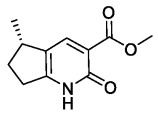


[0554]

[0555] 메틸 2,5-디옥소-2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트 (38.4 g, 185.2 mmol)를 톨루엔 (1.15 L) 중 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드 (330.8 g, 926.0 mmol) 및 t-BuOK (99.7 g, 889 mmol)의 용액에 20-30℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 35-45℃에서 16시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 규조토 (77 g, 2회)를 통해 여과하고, 여과하였다. 필터 케이크를 DCM (576 mL)으로 슬러리화하고, 여과하였다. 이어서 필터 케이크를 다시 물/10% 시트르산 (pH: 6.2-6.8)으로 슬러리화하고, 여과하였다. 필터 케이크를 DCM (576 mL)으로 다시 한번 슬러리화하고, 여과하였다. 이어서 여과물을 감압 하에 농축시켜 메틸 5-메틸렌-2-옥소-2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트를 갈색 고체 (24.0 g, 59.3%)로서 수득하였다. ES/MS m/z: 206.08 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d6): ppm 2.66 - 2.74 (m, 2 H), 2.82 - 2.88 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 4.70-4.85 (m, 1 H), 5.10-5.25 (m, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 12.49 (brs, 1 H).

[0556] 단계 4

[0557] 메틸 (S)-5-메틸-2-옥소-2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트

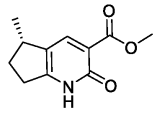
[0558] 

[0559] 비스(노르보르나디엔)로듐 (I) 테트라플루오로보레이트 ($Rh(NBD)_2BF_4$) (109 mg, 0.29 mmol) 및 1-(디시클로헥실포스피노)-1'-[(S)-[(1R)-2-[(1R)-1-(디메틸아미노)에틸]페로세닐]페닐포스피노]페로센 (CAS: 952586-19-5, 218 mg, 0.29 mmol)을 MeOH (6.0 mL) 중에 N_2 하에 첨가하고, 20-30℃에서 1시간 동안 교반하였다. MeOH (14.0 mL) 및 메틸 5-메틸렌-2-옥소-2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트 (2.0 g, 9.62 mmol)를 첨가하고, 이어서 수소로 3회 플러싱하였다.

[0560] 반응 혼합물을 1.4-1.6 MPa에서 H_2 하에 25-35℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH, 200:1-100:1)에 의해 정제하여 메틸 (S)-5-메틸-2-옥소-2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트를 담황색 고체 (1.3 g, 65.3%, 98.0% HPLC 순도, 90.3% 키랄 순도)로서 수득하였다. ES/MS m/z: 208.1 (M+H). ^1H NMR (DMSO-d6): ppm 1.15 (d, J=6.78 Hz, 3 H), 1.49-1.61 (m, 1 H), 2.19-2.32 (m, 1 H), 2.70-2.80 (m, 2 H), 2.97-3.05 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H) 7.95 (s, 1 H) 12.23 (brs, 1 H).

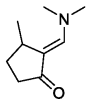
[0561] 제조예 7

[0562] 메틸 (S)-5-메틸-2-옥소-2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트

[0563] 

[0564] 단계 1

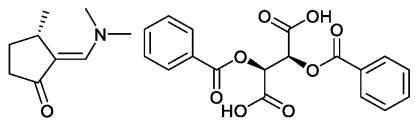
[0565] (E)-2-((디메틸아미노)메틸렌)-3-메틸시클로펜탄-1-온

[0566] 

[0567] 트리부틸 포스핀 (4.93 kg)을 THF (20.0 L, 15 V) 중 아이오딘화제1구리 (2.78 kg, 1.20 당량)의 용액에 25℃에서 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음, -70℃로 냉각시켰다. 메틸 리튬 (2.5M, 5.85 L)을 차가운 혼합물에 적가하고, -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 삼플루오린화붕소 디에틸 에테레이트 (1.90 kg)를 혼합물에 적가하고, 반응 온도를 -70℃에서 유지하면서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 시클로펜트-2-엔-1-온 (1.00 kg)을 반응 혼합물에 -70℃에서 적가하고, 2시간 동안 교반한 후, 온도를 -70℃에서 유지하면서 DMF-DMA (2.90 kg)를 적가하였다. -70℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 25℃로 가온되도록 하고, 6시간 동안 유지하였다. 반응물을 30분에 걸쳐 15% 이인산나트륨 (3V)의 느린 첨가에 의해 켄칭하였다. 고체를 여과하고, EtOAc (1V)로 세척하였다. 모액을 감압 하에 농축시키고, EtOAc (2V x 3)로 추출하고, 감압 하에 농축시켜 목적 생성물을 함유하는 조 혼합물을 수득하였다. 조 혼합물을 아세토니트릴 (5V)에 붓고, 석유 에테르 (5V x 3)로 추출하였다. 상을 분리하고, 개별적으로 농축시켰다. 아세토니트릴 상은 목적 생성물을 함유하는 잔류물 600 g (32%)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0568] 단계 2

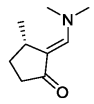
[0569] (S,E)-2-((디메틸아미노)메틸렌)-3-메틸시클로펜탄-1-온 (2S,3S)-2,3-비스(벤조일옥시)숙시네이트

[0570] 

[0571] 25℃에서 부타논 (5V) 중 (E)-2-((디메틸아미노)메틸렌)-3-메틸시클로펜탄-1-온 (1.60 kg, 단계 1로부터의 조물질)의 용액을 부타논 (15 V) 중 (2S, 3S)-2,3-디벤조일옥시부탄디오산 (0.6 당량)의 용액으로 처리하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 부타논으로 세척하여 85%의 키랄 순도를 갖는 (S,E)-2-((디메틸아미노)메틸렌)-3-메틸시클로펜탄-1-온 (2S,3S)-2,3-비스(벤조일옥시)숙시네이트 조 염을 수득하였다. 염을 아세토니트릴/물의 혼합물 (5V/1V)로 처리하고, 65℃에서 2시간 동안 가열한 다음, 주위 온도에서 12시간 동안 냉각시켰다. 고체를 여과하고, 케이크를 아세토니트릴 (1V)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 (S,E)-2-((디메틸아미노)메틸렌)-3-메틸시클로펜탄-1-온 (2S,3S)-2,3-비스(벤조일옥시)숙시네이트 (6.4 kg, 23%, 99% 광학 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0572] 단계 3

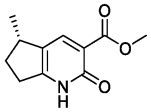
[0573] (S,E)-2-((디메틸아미노)메틸렌)-3-메틸시클로펜탄-1-온

[0574] 

[0575] 물 (20.2L, 5V) 및 DCM (8.10L, 2V) 중 (S,E)-2-((디메틸아미노)메틸렌)-3-메틸시클로펜탄-1-온 (2S,3S)-2,3-비스(벤조일옥시)숙시네이트 (4.05 kg)의 용액을 중탄산나트륨 (1.12 kg, 2.00 당량)으로 처리하고, 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 유기부를 DCM (2V x 3)으로 추출하고, 포화 수성 NaCl로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (S,E)-2-((디메틸아미노)메틸렌)-3-메틸시클로펜탄-1-온 (1.1 kg, 88%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[0576] 단계 4

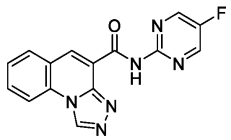
[0577] 메틸 (S)-5-메틸-2-옥소-2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트

[0578] 

[0579] MeOH (3.30 L, 6 V) 중 (S,E)-2-((디메틸아미노)메틸렌)-3-메틸시클로펜탄-1-온 (550 g)의 용액을 메틸 2-시아노아세테이트 (582 g)로 처리하고, 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 이어서 잔류물을 EtOAc (2V)로 처리하고, 슬러리를 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 케이크를 EtOAc (0.5V)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 메틸 (S)-5-메틸-2-옥소-2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트 (800 g, 55%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0580] 실시예 1

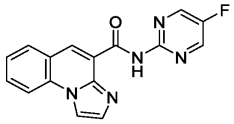
[0581] N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀린-4-카르복스아미드

[0582] 

[0583] [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀린-4-카르복실산(100 mg, 0.447 mmol) 및 5-플루오로피리미딘-2-아민 (80 mg, 0.672 mmol)을 DCM (5 mL) 중에 용해시켰다. 이 혼합물에, 피리딘 (180 mg, 2.26 mmol)을 첨가하고, 이어서 포스포릴 클로라이드 (350 mg, 2.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 DMF로 20℃에서 5분 동안 연화처리하였다. 고체를 여과하고, DMF로 세척하여 N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀린-4-카르복스아미드를 백색 고체 (77 mg, 48.0%)로서 수득하였다. ES/MS (m/z): 309.1 (M+H).

[0584] 실시예 2

[0585] N-(5-플루오로피리미딘-2-일)이미다조[1,2-a]퀴놀린-4-카르복스아미드

[0586] 

[0587] 실시예 1의 것과 유사한 절차를 사용하여 이미다조[1,2-a]퀴놀린-4-카르복실산을 5-플루오로피리미딘-2-아민과 반응시켜 N-(5-플루오로피리미딘-2-일)이미다조[1,2-a]퀴놀린-4-카르복스아미드를 백색 고체 (166 mg, 95%)로서 수득하였다. ES/MS (m/z): 308.3 (M+H).

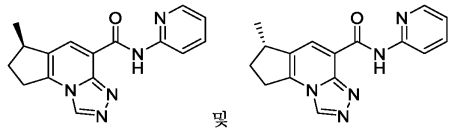
[0588] 실시예 3

[0589] (R)-6-메틸-N-(피리딘-2-일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 또는 (S)-6-메틸-N-(피리딘-2-일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)

[0590] 및

[0591] 실시예 4

[0592] (R)-6-메틸-N-(피리딘-2-일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 또는 (S)-6-메틸-N-(피리딘-2-일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)

[0593] 
및

[0594] 6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복실산 (제조예 2)(300 mg, 0.80 mmol) 및 피리딘-2-아민 (120 mg, 1.6 mmol)을 디클로로메탄 (5 mL) 중에 용해시켰다. 이 혼합물에, 피리딘 (220 mg, 2.77 mmol)을 첨가하고, 이어서 포스포릴 클로라이드(200 mg, 1.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NaCl (10 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축 건조시켰다. 이 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (4 g, 석유 에테르 중 0-80% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 후속적으로 하기 조건 하에 정제용 칼럼 상에서 키랄 분리에 적용하여 거울상이성질체를 수득하였다:

[0595] 분리 조건 A:

[0596] 칼럼: 다이셀 키랄팩 AD 250 x 30mm I.D., 10 μm

[0597] 이동상 A: CO_2

[0598] 이동상 B: 에탄올 (0.1% NH_4OH)

[0599] 구배: 40%B

[0600] 유량: 80 mL/분

[0601] 분석을 하기 조건 하에 초임계 유체 크로마토그래피 (SFC)에 의해 수행하여 체류 시간 (RT)을 수득하였다:

[0602] 칼럼: 키랄팩 OJ-3 50 x 4.6mm I.D., 3 μm

[0603] 이동상 A: CO_2

[0604] 이동상 B: 에탄올 (0.05% DEA)

[0605] 구배: a) 0-2.5분: 5% B - 95% A → 40% B - 60% A;

[0606] b) 2.5분-3.0분: 40% B - 60% A에서 유지;

[0607] c) 3.0분-4.0분: 40% B - 60% A → 5% B - 95% A.

[0608] 유량: 4 ml/분

[0609] 칼럼 온도: 35℃

[0610] 자동화 배압 조절기 (ABPR) 압력: 1500 psi

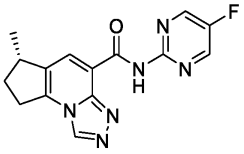
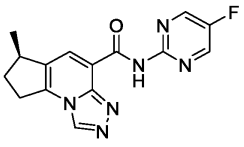
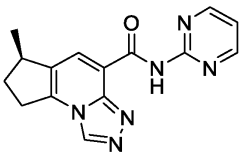
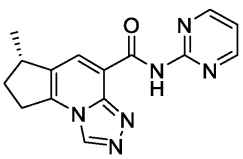
[0611] 거울상이성질체 1 체류 시간: 1.458분

[0612] 거울상이성질체 2 체류 시간: 1.566분

[0613] 거울상이성질체 1 및 거울상이성질체 2를 상기 체류 시간 (RT)에서 수득하고, 각각 건조시켜 백색 고체를 수득하였다. 거울상이성질체 1: (16.0 mg, 6.7%). ES/MS (m/z): 294.1 (M+H). 거울상이성질체 2: (17.6 mg, 7.4%). ES/MS (m/z): 294.1 (M+H).

[0614] 표 1A의 화합물을 실시예 3 및 4의 것과 유사한 조건 하에 적합한 출발 물질을 사용하여 제조하였다. 출발 물질은 시판된 것을 입수할 수 있거나, 또는 본원에 제공된 참조 실시예 및 통상의 지식에 의해 합성될 수 있다. 반응 시간은 예를 들어 크로마토그래피 또는 유사한 수단으로 모니터링하여 반응 완료를 허용함으로써 조정될 수 있다. 또한, 사용된 분리 및 분석 조건은 실시예 3 및 4에 대해 기재된 것과 동일하였다.

[0615] 표 1A. 실시예 5 내지 8

Ex. No.	화학 명칭	구조	ES/MS (m/z) (M+H)	RT (분)
5	(S)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드		313.1	1.602
6	(R)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드		313.1	1.769
7	6-메틸-N-(피리미딘-2-일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)	 또는 	295.1	1.629
8	6-메틸-N-(피리미딘-2-일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)		295.1	1.783

[0616]

[0617] 표 1B의 화합물을 실시예 3 및 4의 것과 유사한 조건 하에 적합한 출발 물질을 사용하여 제조하였다. 출발 물질은 시판된 것을 입수할 수 있거나, 또는 본원에 제공된 참조 실시예 및 통상의 지식에 의해 합성될 수 있다. 반응 시간은 예를 들어 크로마토그래피 또는 유사한 수단으로 모니터링하여 반응 완료를 허용함으로써 조정될 수 있다. 조 생성물을 후속적으로 분리 조건 A 하에 정제용 칼럼 상에서 키랄 분리에 적용하였다.

[0618] 분리 조건 A:

[0619] 칼럼: 다이셀 키랄팩 AD 250 x 30mm I.D., 10 μm

[0620] 이동상 A: CO_2

[0621] 이동상 B: 에탄올 (0.1% NH_4OH)

[0622] 구배: 40%B

[0623] 유량: 80 mL/분

[0624] 체류 시간을 하기 조건 하에 분석 칼럼을 사용하여 분석하고, 체류 시간을 표 1B에 제공하였다:

[0625] 칼럼: (S,S)-웰크-0-1.8 50 x 4.6mm I.D., 1.8 μm

[0626] 이동상 A: CO_2

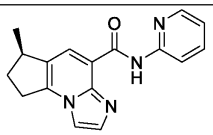
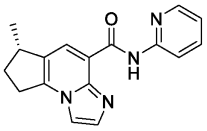
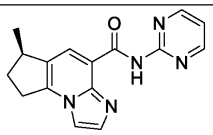
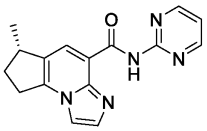
[0627] 이동상 B: 40% 에탄올 (0.05% DEA)

[0628] 유량: 2.8 mL/분

[0629] 칼럼 온도: 35℃

[0630] ABPR 압력: 1500 psi.

[0631] 표 1B. 실시예 9 내지 12

Ex. No.	화학 명칭	구조	ES/MS (m/z) (M+H)	RT (분)
9	6-메틸-N-(피리딘-2-일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e]이미다조[1,2-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)		293.0	1.614
		또는		
10	6-메틸-N-(피리딘-2-일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e]이미다조[1,2-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)		293.0	2.230
11	6-메틸-N-(피리미딘-2-일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e]이미다조[1,2-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)		294.1	3.231
		또는		
12	6-메틸-N-(피리미딘-2-일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e]이미다조[1,2-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)		294.1	2.296

[0632]

[0633] 표 1C의 화합물을 실시예 3 및 4의 것과 유사한 조건 하에 적합한 출발 물질을 사용하여 제조하였다. 출발 물질은 시판된 것을 입수할 수 있거나, 또는 본원에 제공된 참조 실시예 및 통상의 지식에 의해 합성될 수 있다. 반응 시간은 예를 들어 크로마토그래피 또는 유사한 수단으로 모니터링하여 반응 완료를 허용함으로써 조정될 수 있다. 조 생성물을 후속적으로 정제용 칼럼 상에서 키랄 분리에 적용하여 분리 조건 A와 유사한 조건 하에 거울상이성질체를 수득하였다 (성능의 최적화를 위한 이동상 (예를 들어 MeOH, EtOH, 이소프로판올, ACN 또는 그의 1:1 혼합물) 및 구배 (예를 들어 35%B, 40%B, 55%B 또는 60% B)에서의 필요한 변형을 가짐). 사용된 분석 조건은 하기와 같고, 체류 시간은 표 1C에 제공된다:

[0634] 칼럼: AD-3 50 x 4.6mm I.D., 3 μm

[0635] 이동상 A: CO_2

[0636] 이동상 B: 이소프로판올 (0.05% DEA)

[0637] 구배: a) 0-2.5분: 5% B - 95% A → 40% B - 60% A;

[0638] b) 2.5분-3.0분: 40% B - 60% A에서 유지;

[0639] c) 3.0분-4.0분: 40% B - 60% A → 5% B - 95% A.

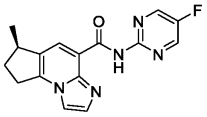
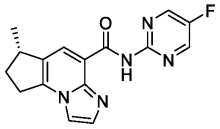
[0640] 유량: 4 ml/분

[0641] 칼럼 온도: 35℃

[0642] 자동화 배압 조절기 (ABPR) 압력: 1500 psi.

[0643] 표 1C. 실시예 13 및 14

[0644]

Ex. No.	화학 명칭	구조	ES/MS (m/z) (M+H)	RT (분)
13	N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e]이미다조[1,2-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)	 또는 	312.1	2.282
14	N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e]이미다조[1,2-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)		312.1	2.445

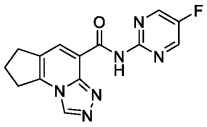
[0645] 명확성을 위해, 상기 거울상이성질체 1은 정제용 칼럼의 고정상으로부터 첫 번째로 용리된 거울상이성질체를 지칭하고; 상기 거울상이성질체 2는 정제용 칼럼의 고정상으로부터 두 번째로 용리된 거울상이성질체를 지칭한다.

[0646] 실시예 1-14에 기재된 각각의 화합물은 각각 화합물 1-14로 지칭된다.

[0647] 하기 표 2의 실시예 15의 화합물 15를 실시예 3 및 4에 대해 기재된 조건을 참조하여 상기 기재된 반응식 1 및 3에 따라 합성하고, 실시예 3-14에 대해 기재된 것과 유사한 조건을 사용하여 분리할 수 있다.

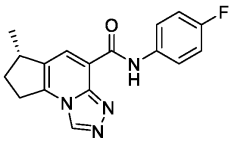
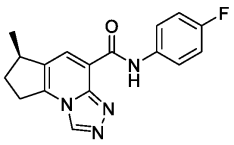
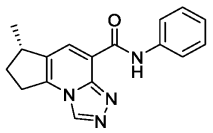
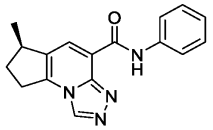
[0648] 표 2. 실시예 15

[0649]

Ex. No.	화학 명칭	구조
15	N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드	

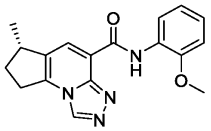
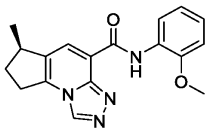
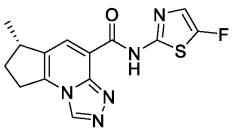
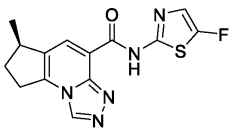
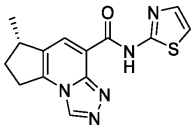
[0650] 하기 표 2A의 화합물 16 내지 57을 실시예 3 및 4에 대해 기재된 조건을 참조하여 상기 기재된 반응식 1-3에 따라 합성하고, 분리 조건 A와 유사한 조건 하에 정제용 칼럼 상에서 분리하였다 (표 2A에 명시된 바와 같은 칼럼의 유형, 이동상 및 구배에서의 필요한 변형을 가짐).

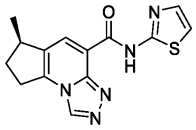
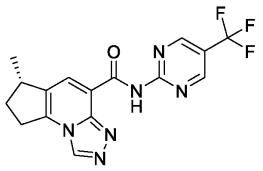
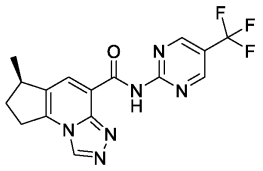
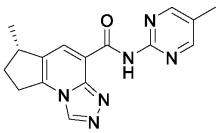
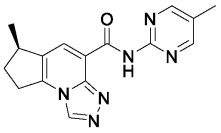
[0651] 표 2A. 실시예 16 내지 57

Ex. No.	화학 명칭	구조	ES/MS (m/z) (M+H)	분리 조건 A로부터의 변형
16	N-(4-플루오로페닐)-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)	 또는 	310.9	칼럼: 다이셀 키랄셀 OX (250mm*30 mm,10μm) 구배: 등용매 40%B
17	N-(4-플루오로페닐)-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)		311.0	
18	6-메틸-N-페닐-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)	 또는 	292.9	칼럼: 다이셀 키랄팩 IC (250mm*30 mm,10μm) 모바일 상 B: 1:1 ACN/메탄올 (0.1% NH_4OH) 구배: 등용매 60%B
19	6-메틸-N-페닐-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)		293.0	

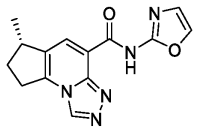
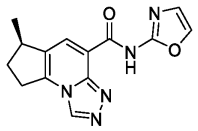
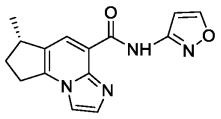
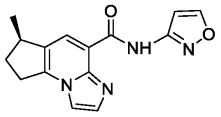
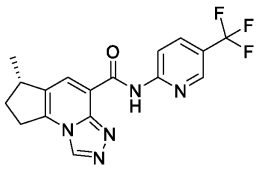
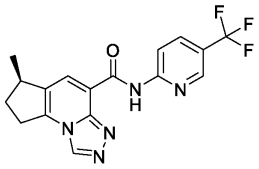
[0652]

[0653]

20	N-(2-메톡시페닐)-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)	 또는 	323.2	칼럼: 다이셀 키랄셀 OX (250mm*30 mm,10μm) 모바일 상 B: 1:1 ACN/메탄올 (0.1% NH_4OH) 구배: 등용매 60%B
21	N-(2-메톡시페닐)-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)		323.2	
22	N-(5-플루오로티아졸-2-일)-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)	 또는 	318.0	구배: 등용매 50%B 유량: 120 mL/분
23	N-(5-플루오로티아졸-2-일)-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)		318.1	
24	6-메틸-N-(티아졸-2-일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)	 또는	300.1	칼럼: 다이셀 키랄셀 OX (250mm*30 mm,10μm) 모바일 상 B: 메탄올 (0.1% NH_4OH)
25	6-메틸-N-(티아졸-2-일)-7,8-디히드로-6H-		300.1	

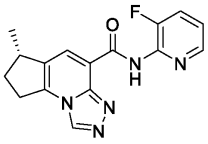
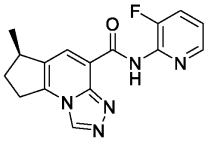
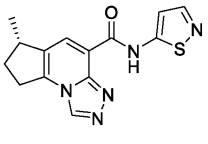
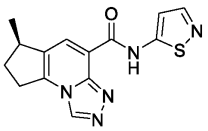
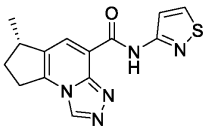
	시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)			구배: 등용매 45%B
26	6-메틸-N-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)	 또는 	363.1	칼럼: 다이셀 키랄셀 OX (250mm*30 mm,10μm) 모바일 상 B: 메탄올 (0.1% NH_4OH) 구배: 등용매 55%B
27	6-메틸-N-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)		363.1	
28	6-메틸-N-(5-메틸피리미딘-2-일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)	 또는 	309.2	칼럼: 다이셀 키랄셀 OX (250mm*30 mm,10μm) 모바일 상 B: 1:1 ACN/메탄올 (0.1% NH_4OH) 구배: 등용매 60%B
29	6-메틸-N-(5-메틸피리미딘-2-일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)		309.4	
30	6-메틸-N-(옥사졸-2-일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]		284.1	칼럼: 다이셀 키랄셀 OX

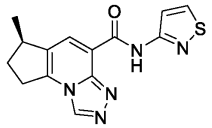
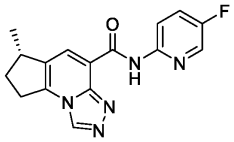
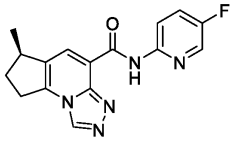
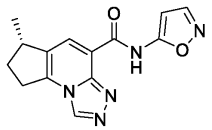
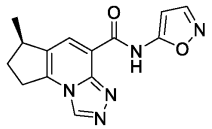
[0654]

	트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)	 또는 		(250mm*30 mm,10μm) 모바일 상 B: 1:1 ACN/메탄올 (0.1% NH_4OH) 구배: 등용매 60%B
31	6-메틸-N-(옥사졸-2-일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)		284.1	
32	N-(이속사졸-3-일)-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e]이미다조[1,2-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)	 또는 	284.2	칼럼: 다이셀 키랄셀 OX (250mm*30 mm,10μm) 모바일 상 B: 메탄올 (0.1% NH_4OH) 구배: 등용매 55%B
33	N-(이속사졸-3-일)-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e]이미다조[1,2-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)		284.3	
34	6-메틸-N-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)	 또는 	362.1	칼럼: 다이셀 키랄셀 OX (250mm*30 mm,10μm) 모바일 상 B: 메탄올 (0.1% NH_4OH) 구배: 등용매 45%B
35	6-메틸-N-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-		362.3	

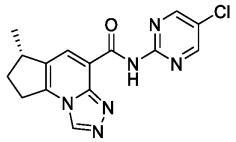
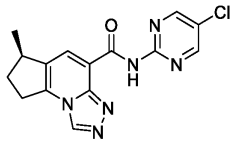
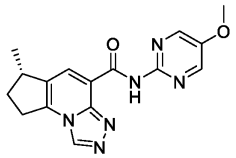
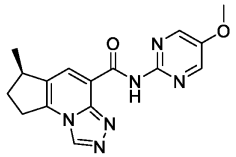
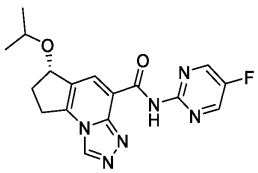
[0655]

[0656]

	카르복스아미드 (거울상이성질체 1)			
36	N-(3-플루오로피리딘-2-일)-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)	 또는 	312.5	칼럼: 다이셀 키랄셀 OX (250mm*30mm,10μm) 모바일 상 B: 1:1 ACN/메탄올 (0.1% NH_4OH) 구배: 등용매 60%B
37	N-(3-플루오로피리딘-2-일)-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)		312.5	
38	N-(이소티아졸-5-일)-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)	 또는 	300.1	칼럼: 다이셀 키랄셀 OX (250mm*30mm,10μm) 모바일 상 B: 메탄올 (0.1% NH_4OH) 구배: 등용매 60%B
39	N-(이소티아졸-5-일)-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)		300.0	
40	N-(이소티아졸-3-일)-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)	 또는	300.3	칼럼: 다이셀 키랄셀 OX (250mm*30mm,10μm) 모바일 상 B: 1:1 ACN/메탄

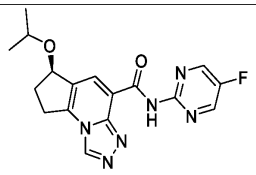
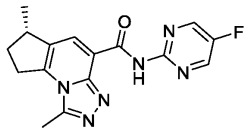
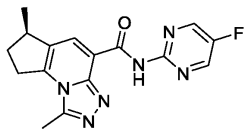
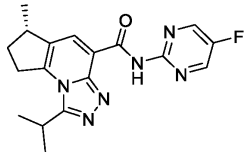
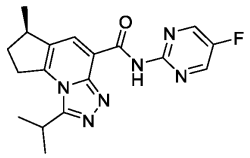
41	N-(이소티아졸-3-일)-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)		300.2	올 (0.1% NH_4OH) 구배: 등용매 60%B
42	N-(5-플루오로피리딘-2-일)-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)	 또는 	312.2	칼럼: 다이셀 키랄셀 OX (250mm*30 mm,10μm) 모바일 상 B: 메탄올 (0.1% NH_4OH) 구배: 등용매 50%B
43	N-(5-플루오로피리딘-2-일)-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)		312.1	
44	N-(이속사졸-5-일)-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)	 또는 	284.1	칼럼: 다이셀 키랄셀 OX (250mm*30 mm,10μm) 모바일 상 B: 메탄올 (0.1% NH_4OH) 구배: 등용매 45%B
45	N-(이속사졸-5-일)-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)		284.0	
46	N-(5-클로로피리미딘-2-일)-6-메틸-7,8-		328.9	칼럼: 다이셀

[0657]

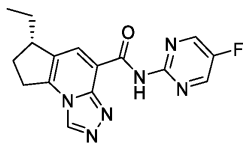
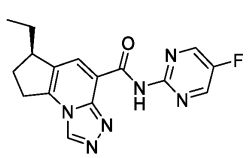
	디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)	 또는 		키랄셀 OX (250mm*30mm,10μm) 모바일 상 B: 1:1 ACN/메탄올 (0.1% NH_4OH) 구배: 등용매 60%B
47	N-(5-클로로피리미딘-2-일)-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)		328.9	
48	N-(5-메톡시피리미딘-2-일)-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)	 또는 	325.1	칼럼: 다이셀 키랄셀 OX (250mm*30mm,10μm) 모바일 상 B: 1:1 ACN/메탄올 (0.1% NH_4OH) 구배: 등용매 60%B
49	N-(5-메톡시피리미딘-2-일)-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)		325.1	
50	N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-이소프로폭시-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)	 또는	357.2	칼럼: 다이셀 키랄셀 OX (250mm*30mm,10μm) 모바일 상 B: 1:1 이소프로판올/메탄올 (0.1% NH_4OH)
51	N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-이소프로폭시-		357.2	

[0658]

[0659]

	7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)			구배: 등용매 60%B
52	N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-1,6-디메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)	 또는 	327.4	모바일 상 B: 이소프로판올 (0.1% NH_4OH) 구배: 등용매 35%B 유량: 60 mL/분
53	N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-1,6-디메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)		327.4	
54	N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-1-이소프로필-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)	 또는 	355.5	칼럼: 다이셀 키랄셀 IBN (250mm*30 mm,10μm) 모바일 상 B: 에탄올 (0.1% NH_4OH) 구배: 등용매 35%B
55	N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-1-이소프로필-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)		355.3	

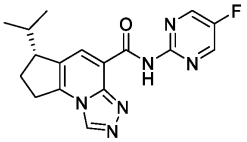
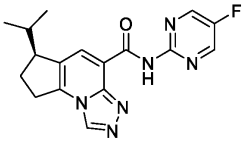
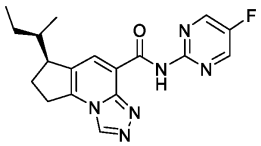
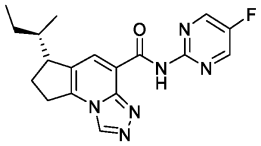
[0660]

56	6-에틸-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)	 또는 	327.1	칼럼: 다이셀 키랄셀 AY-H (250mm*30 mm,10μm) 모바일 상 B: 에탄올 (0.1% NH_4OH) 구배: 등용매 45%B
57	6-에틸-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)		327.0	

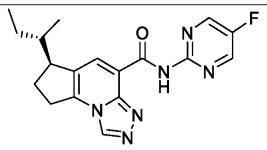
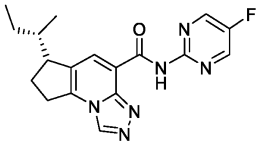
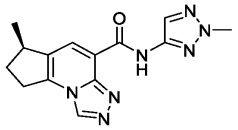
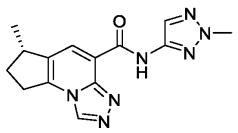
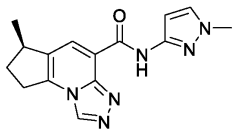
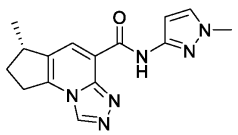
[0661] 하기 표 3의 화합물 58 내지 68을 실시예 3 및 4에 대해 기재된 조건을 참조하여 상기 기재된 반응식 1-3에 따

라 합성하고, 분리 조건 A와 유사한 조건 하에 정제용 칼럼 상에서 분리하였다 (표 3에 명시된 바와 같은 이동상 및 구배에서의 필요한 변형을 가짐).

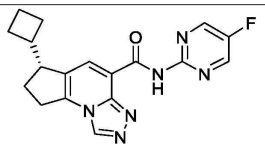
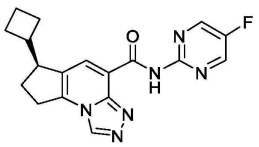
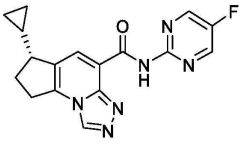
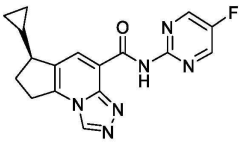
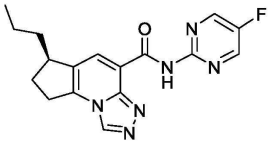
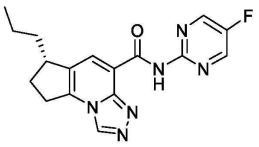
[0662] 표 3: 실시예 58-68

Ex. No.	화학 명칭	구조	ES/MS (m/z) (M+H)	분리 조건 A로부터의 변형
58	N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-이소프로필-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)	 또는 	341.0	모바일 상 B: 메탄올 (0.1% NH_4OH) 구배: 등용매 40%B
59	N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-이소프로필-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)		341.2	
60	6-(sec-부틸)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2/2)	 또는  또는	355.2	분리 1: 칼럼: 다이셀 키랄셀 OX 250×30mm I.D., 10μm 모바일 상 B: 1:1 ACN/EtOH (0.1% NH_4OH) 구배: 등용매 55%B; 분리 2: 칼럼: 다이셀 키랄셀 OX

[0663]

		 또는 		250×30mm I.D., 10μm 모바일 상 B: 1:1 ACN/EtOH (0.1% NH_4OH) 구배: 등용매 55%B
61	6-메틸-N-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)	 또는 	298.1	칼럼: 다이셀 키랄셀 OX 250×30mm I.D., 10μm 모바일 상 B: 메탄올 (0.1% NH_4OH) 구배: 등용매 60%B
62	6-메틸-N-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)		298.2	
63	6-메틸-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)	 또는 	297.2	칼럼: 다이셀 키랄셀 OX 250×30mm I.D., 10μm 모바일 상 B: 1:1 ACN/MeOH (0.1% NH_4OH) 구배: 등용매 60%B
64	6-시클로부틸-N-(5-플루오로피리미딘-2-		353.0	칼럼: 다이셀

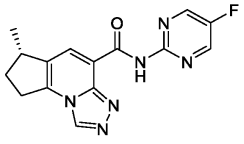
[0664]

	일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)	 또는 		키랄셀 OX 250×30mm I.D., 10μm 모바일 상 B: 1:1 ACN/MeOH (0.1% NH_4OH) 구배: 등용매 60%B
65	6-시클로부틸-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)		353.0	
66	6-시클로프로필-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)	 또는 	339.3	칼럼: 다이셀 키랄셀 OX 250×30mm I.D., 10μm 모바일 상 B: 1:1 ACN/MeOH (0.1% NH_4OH) 구배: 등용매 60%B
67	6-시클로프로필-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)		339.1	
68	N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-프로필-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)	 또는 	341.1	칼럼: 다이셀 키랄셀 OX 250×30mm I.D., 10μm 모바일 상 B: 1:1 ACN/MeOH (0.1% NH_4OH) 구배: 등용매 60%B

[0665]

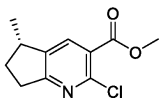
[0666] 실시예 69

[0667] (S)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸-7,8-디히드로-6H 시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드

[0668] 

[0669] 단계 1

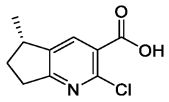
[0670] 메틸 (5S)-2-클로로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트

[0671] 

[0672] 포스포릴 클로라이드 ($POCl_3$) (740 g)를 메틸 (5S)-5-메틸-2-옥소-1,5,6,7-테트라히드로시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트 (100 g) 및 DMF (705 mg)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 $POCl_3$를 제거하였다. 잔류물을 물 (4.00 L, 5 V)로 희석하고, EtOAc (1.60 L x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 NaCl (800 mL, 1 V)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 메틸 (5S)-2-클로로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트 (985 g)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[0673] 단계 2

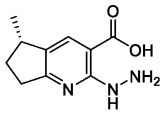
[0674] (5S)-2-클로로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실산

[0675] 

[0676] 수산화나트륨 NaOH (232 g)를 H_2O (984 mL) 및 THF (984 mL) 중 메틸 (5S)-2-클로로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실레이트 (328 g)의 용액에 첨가하였다. 메탄올 (984 mL, 3 V)을 25 - 30℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 혼합물의 pH를 5-10℃에서 3 M HCl (10 V)을 사용하여 대략 2-3으로 조정하였다. 고체를 혼합물로부터 서서히 분리하고, 여과하여 (5S)-2-클로로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실산 (550 g, 67.5%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0677] 단계 3

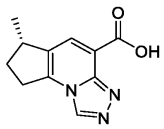
[0678] (5S)-2-히드라지노-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실산

[0679] 

[0680] $N_2H_4 \cdot H_2O$ (3.32 kg)를 디옥산 (1.65 L, 6 V) 중 (5S)-2-클로로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실산 (275 g)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 $N_2H_4 \cdot H_2O$를 제거하였다. 잔류물을 MeCN (2.20 L, 4 V)으로 희석한 다음, 여과하고, 불용성 물질을 제거하였다. 합한 유기 층을 감압 하에 농축시켜 (5S)-2-히드라지노-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실산 (1.30 kg, 조 물질)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0681] 단계 4

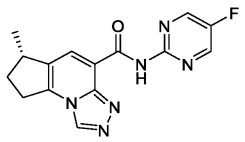
[0682] (S)-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복실산

[0683] 

[0684] 포름산 (5.20 L, 4 V) 중 (5S)-2-히드라지노-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-3-카르복실산 (1.30 kg)의 용액을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 빙수 (3.25 L, 2.5 V)로 희석하고, 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 물 (3.90 L, 3 V)로 세척하고, 여과하여 (S)-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복실산 (360 g, 64%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0685] 단계 5

[0686] (S)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸-7,8-디히드로-6H 시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드



[0687]

[0688] 피리딘 (1.11 kg) 및 5-플루오로피리미딘-2-아민 (296 g)의 혼합물을 DCM (2.47 L, 6 V) 중 (S)-6-메틸-7,8-디히드로-6H-시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복실산 (412 g)의 용액에 첨가하였다. $POCl_3$ (402 g)를 혼합물에 25℃에서 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 H_2O (2.00 L, 5 V)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, DCM (2.46 L, 2 V x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 NaCl (410 mL, 1 V)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc 중 DCM (1/0→1/1)으로 용리시키면서 정제하여 (S)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸-7,8-디히드로-6H 시클로펜타[e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-4-카르복스아미드 (365 g, 61.7% 수율, 99.6 순도)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0689] hAHR 핵 전위 검정

[0690] 본 검정의 목적은 AhR에 결합하고, 이를 활성화시키고, 전사를 위해 AhR의 세포의 핵 내로의 전위를 유도하는 화합물의 능력을 측정하는 것이다. 안정한 세포주를 점프-인(Jump-In)™ T-렉스(T-REx)™ HEK293 재표적화 키트 (라이프 테크놀로지스(Life Technologies))를 사용하여 확립하였다. 인간 AhR cDNA를 pJTI R4 CMV-TO EGFP 벡터 내로 클로닝하였다. EGFP를 AHR의 C-말단에 클로닝하여 AhR-EGFP 키메라를 형성하였다. pJTI R4 CMV-TO AhR-EGFP 벡터를 FuGENE® HD를 사용하여 점프-인(Jump-In)™ T-렉스(T-REx)™ HEK293 세포 내로 형질감염시켰다. 형질감염된 세포를 2.5 mg/ml의 G418을 사용하여 10 내지 14일 동안 선택한 다음, 확장시키고, 수거하고, 동결 배지 (8% DMSO 함유 FBS) 중에 2 x 10^7 세포/ml로 현탁시키고, 분취물을 액체 질소 중에 저장하였다. 검정 일자 1일 전에, 세포를 해동시키고, 1 μg/ml의 독시시클린의 존재 하에 5% FBS를 함유하는 DMEM 중에 재현탁시키고, 폴리-L-리신 코팅된 셀캐리어-384 울트라 마이크로플레이트(CELLCARRIER-384 ULTRA Microplate) (퍼킨 엘머(Perkin Elmer)) 내로 웰당 12,000 내지 15,000개 세포로 플레이팅하고, 37℃ 및 5% CO_2에서 밤새 인큐베이션하였다. 검정일에, 화합물을 음향 분배 (에코(ECHO)®)를 사용하여 DMSO를 함유하는 384-웰 눈크 플레이트 내로 연속 희석 (1:2)하였다. 용량 반응은 20-포인트 곡선이었다. 화합물을 40 μl의 DMEM + 0.1% BSA에 재현탁시켰다. 배양 배지를 축축하게 하고, DMEM + 0.1% BSA 25 μl을 첨가한 다음, DMEM + 0.1% BSA 중 화합물 25 μL을 세포 플레이트에 첨가하였다. 세포를 화합물을 37℃ 및 5% CO_2에서 45분 동안 인큐베이션하였다. 최종 DMSO 농도는 0.2%였다. 배지를 45분 인큐베이션 후에 축축하게 하였다. 세포를 차가운 MeOH (-20℃) 40 μl로 20분 동안 고정시켰다. MeOH를 축축하게 하고, 1 μg/mL의 Hochst를 함유하는 DPBS 50 μL을 세포 플레이트에 첨가하였다. EGFP의 강도를 20x 워터 오브젝티브(Water Objective) 및 웰당 5개의 필드를 갖는 오페라 페닉스(Opera PHENIX)® 또는 오페레타(OPERETTA)® 고효율 영상 시스템 (퍼킨 엘머)을 사용하여 정량화하였다. 시토졸에 대한 핵에서의 EGFP 형광 강도의 비를 4-파라미터 비선형 로지스틱 방정식을 사용하여 분석하여 AhR 효능제의 효력을 결정하였다.

[0691] 표 3은 상기 실시예의 특정 화합물에 대한 hAHR 핵 전위 검정 데이터를 나타낸다. 표기 "A"는 EC_{50} <=1 nM을 지칭하고; "B"는 1 nM < EC_{50} <=10 nM을 지칭하고; "C"는 10 nM < EC_{50} <=50 nM을 지칭하고; "D"는 EC_{50} > 50 nM을 지칭한다. "-"는 활성이 시험되지 않음을 나타낸다.

[0692] 표 3. hAHR 핵 전위 검정 EC_{50} 값

실시예 번호	Rel EC_{50} (nM)	실시예 번호	Rel EC_{50} (nM)
1	3.1	35	B
2	0.585	36	B
3	5.37	37	B
4	D	38	B
5	5.79	39	B
6	5.74	40	A
7	11.1	41	B
8	25.3	42	B
9	3.37	43	B
10	1.32	44	D
11	1.58	45	C
12	9.8	46	B
13	0.495	47	B
14	1.66	48	C
15	-	49	C
16	A	50	D
17	A	51	D
18	A	52	D
19	A	53	D
20	D	54	D
21	D	55	D
22	A	56	B
23	B	57	B
24	B	58	B
25	B	59	C
26	B	60	C
27	B	61	B
28	C	62	C
29	C	63	C
30	C	64	B
31	C	65	B
32	B	66	B
33	D	67	B
34	B	68	C

[0693]

[0694] 본 개시내용의 특정 화합물은 상기 예시된 hAHR 핵 전위 검정에 의해 입증된 바와 같이 아릴 탄화수소 수용체(AHR)의 신규 효능제이다. 화학식 I-1, I-2, I-3, II-1, II-2, II-3, II-1A, III-1, III-2, III-3, III-1A, IV-1, IV-2, IV-3, IV-1A, V-1, V-2, V-3 또는 V-4의 추가의 화합물은 상기 기재된 동일하거나 유사한 검정 기술을 사용하여 AHR 효능제인 것으로 나타날 수 있다. 본원에 제공된 이들 화합물 및 실시예는 특히 면역-매개 질환 (IMD), 특히 건선 및 아토피성 피부염의 치료에 유용한 것으로 여겨진다.